

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04061363 00000003 Folios: 48
Fecha (RDD): 2006-03-17 16:27:12
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

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

②

SOLICITUD PUBLICADA

Número del expediente: 04-061363

Solicitante: MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS
LUXEBERBOURG S.A.

Apoderado: DORA MARIA GÓMEZ DÍAZ

Título de la nueva creación o denominación del signo: Composiciones Farmacéuticas
que comprenden Metformina y Glibenclamida para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II

Gaceta: 559

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: <u>PROCAPS S.A.</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>890.106.527-5</u>
	Dirección: <u>CALLE 80 No. 78b-201</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u> Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u> Teléfono: <u>371 99 00</u> Fax: <u>373 08 15</u> E-mail: _____	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>REINALDO PINILLA MORENO</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>80'425.609</u> Tp <u>91563</u>
	Dirección: <u>Transversal 13ª N° 119-95. Of. 104</u> Teléfono: <u>2 13 12 13</u> Fax: <u>6 12 19 79</u> E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

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

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

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

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

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

⑦

NOMBRE: REINALDO PINILLA MORENO

FIRMA: *Reinaldo Pinilla Moreno*

C.C. 80425.609

TP. 91563

COMPARECENCIA PERSONAL Y AUTENTICACION DE FIRMA²

El Notario Treinta y Nueve (39) de Bogotá, da fe que el anterior escrito dirigido a: Superintendencia de Industria y Comercio fue presentado personalmente por: Reinaldo Pinilla Moreno

quien exhibió la C.C. No. 80425609 de Bogotá y T.P. No. 91563 C.S.J. y manifestó que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas, y que acepta el contenido del mismo.



Miguel Arturo Linero de Cambil
FIRMA

17 MAR. 2006

MIGUEL ARTURO LINERO DE CAMBIL
NOTARIO



Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 04-61363
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
COMPREDEN METFORMINA Y GLIBENCLAMIDA
PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS
TIPO II."
Solicitante : MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS
LUXEMBOURG S.A.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 559 del 30 de Diciembre de 2005

Yo, *REINALDO PINILLA MORENO*, abogado con tarjeta profesional N° 91563 del consejo superior de la judicatura, en mi condición de apoderado de la sociedad *PROCAPS S.A.* conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la patente de Invención titulada "*COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPREDEN METFORMINA Y GLIBENCLAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS*"



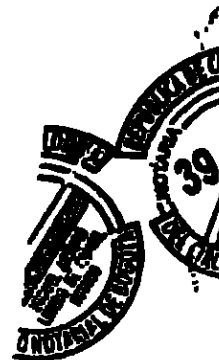
TIPO II., solicitada por *MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.*, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

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 debido a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida atentaría directamente a la comercialización que pretende mi representada, en materia de METFORMINA y GLIBENCLAMIDA en particular. 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 29 de junio de 2004, reivindicando prioridad bajo la solicitud IT FI2001A000230 de 29/11/2001 y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 559 del 30 de diciembre de 2005, página 382, N° publicación 906, cuya publicación internacional corresponde a la WO03/045355 del 2003-06-05.



2.2. La solicitud colombiana 04-61363 objeto de la presente oposición, se refiere a formulaciones farmacéuticas para el suministro por vía oral en forma de comprimidos, que comprenden glibenclamida y metformina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, como ingredientes activos, caracterizadas por el hecho que los ingredientes activos están comprimidos en capas separadas entre sí; donde los comprimidos se seleccionan de comprimidos policapa y comprimidos recubiertos en donde la glibenclamida se encuentra siempre en al menos una capa exterior de los comprimidos policapa o en la cobertura de los comprimidos recubiertos; donde los comprimidos policapa se selecciona de: a) comprimidos bicapa en donde la glibenclamida está comprimida en una capa relativamente delgada sobre un comprimido de metformina, y b) comprimidos tricapa en donde la glibenclamida está comprimida en dos capas ubicadas arriba y debajo de la capa central de metformina; donde los comprimidos policapa son comprimidos bicapa en donde la glibenclamida está comprimida en una capa relativamente delgada sobre un comprimido de metformina; y, donde los comprimidos recubiertos se seleccionan de: a) comprimidos de metformina recubiertos uniformemente por una capa delgada que contiene glibenclamida que se encuentra comprimida a su alrededor, y b) comprimidos de metformina barnizadas o revestidas externamente con una solución de glibenclamida que se estratifica sobre la misma.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que la reivindicación 19 se refieren al uso 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. Solo serán patentables los productos o procedimientos.



2.4. De otra parte 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: FR2244481, 1975-04-18.
- D2: WO0003742, 2000-01-27

2.5. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción, página 1 línea 35 a página 2 línea 40; y, ejemplos, se refiere a la combinación entre Fenformina y de Glibenclamida y su notable actividad derivada de dicha asociación, superior a la obtenida por una administración separada de ambos constituyentes. Según dicho documento D1, la proporción de los constituyentes individuales Glibenclamida vs sal de Fenformina es, preferentemente, de 1 a 10. Según esta anterioridad, las composiciones contienen 2,5 a 5,0 mg de Glibenclamida y de 25 a 50 mg de clorhidrato de fenformina. Adicionalmente se advierte que en el caso de una dosis elevada de sustancia activa (página 2 línea 27 a 29), un comprimido en capas separadas es particularmente ventajoso. Igualmente, se publican estudios ejemplo para verificar el efecto sinérgico de ambas sustancias activas en una composición por capas. Según el ejemplo 1, se revela con anterioridad el hecho de proveer una tableta a dos capas, donde la primera capa contenía por unidad 2,5 mg de Glibenclamida en liberación inmediata y esta a su vez recubre una segunda capa de 25 mg de clorhidrato de Fenformina, para una liberación retrasada respecto a la primera. Así las cosas, es claro que este documento D1, revela una misma

propuesta como solución que incluye ingredientes activos que están comprimidos en capas separadas entre sí. Por lo tanto, a los ojos de este documento D1, la presente solicitud no es novedoso.

2.6. Por su parte, el documento D2, particularmente en la descripción, se refiere a una dosis oral que comprende una combinación metformina y glibenclamida. Claramente, este documento se refiere a dicha combinación para una dosis oral, de hecho la reivindicación 1 de dicho documento D2, se refiere a ello. Ahora bien, si combinamos lo expuesto a partir del documento D2, una dosis oral de una combinación metformina y glibenclamida, con lo relacionado en el documento D1, donde se revela que un comprimido en capas separadas es particularmente ventajoso conforme a sus ejemplos que incluyen la combinación de glibenclamida y fenformina, una persona versada en el oficio, obviamente puede llegar a crear formulaciones farmacéuticas para el suministro por vía oral en forma de comprimidos, que comprenden glibenclamida y metformina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, como ingredientes activos, donde los ingredientes activos están comprimidos en capas separadas entre sí; o, donde los comprimidos se seleccionan de comprimidos policapa y comprimidos recubiertos, o, en donde la glibenclamida se encuentra siempre en al menos una capa exterior de los comprimidos policapa o en la cobertura de los comprimidos recubiertos. Por lo tanto, una persona versada en la materia, al relacionar lo referido en el documento D2 en conjunto con lo especificado en el documento D1 puede llegar a lo pretendido en el presente documento objeto de oposición.

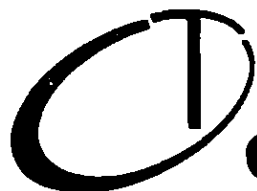
2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 04-61363 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con los tres requisitos necesarios para su protección.

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 esté 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, 29 de noviembre de 2001, ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una dosis oral que incluye ingredientes activos que están comprimidos en capas separadas entre sí, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA.** Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."* A la fecha de prioridad, 29 de noviembre de 2001, a partir de los documentos D1 y D2, en combinación, es posible deducir la conformación de una dosis oral que incluye ingredientes activos en una combinación de metformina y glibenclamida, que están comprimidos en capas separadas entre sí, según lo definido en las reivindicaciones de la presente solicitud.





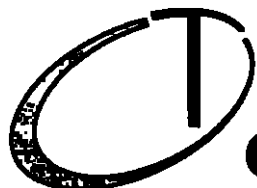
2.8.3. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN

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 el uso y este no es aplicable 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 usos y métodos terapéuticos, no cumplen 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 los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN METFORMINA Y GLIBENCLAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO II.**, solicitada por **MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 559.





Optimum

10
182
Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

3. PRUEBAS

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

- D1: FR2244481, 1975-04-18.
- D2: WO0003742, 2000-01-27

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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

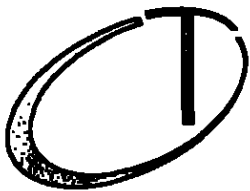
5. ANEXOS

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

- D1: FR2244481, 1975-04-18.
- D2: WO0003742, 2000-01-27

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





ptimum

H
183
Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

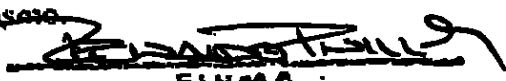
Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Transversal 13ª N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de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

Señor Superintendente,


REINALDO PINILLA MORENO

C.C. 80'425.609 de Bogotá

T.P.A. 91563 del C.S. de la J.

COMPARECENCIA PERSONAL Y AUTENTICACION DE FIRMA ²	
El Notario Treinta y Nueve (39) de Bogotá, da fe que el anterior escrito dirigido a <u>Superintendencia Económica y Comercio</u> fue presentado personalmente por: <u>Reinaldo Pinilla Moreno</u>	
quien exhibió la C.C. No. <u>80425609</u> de <u>Bogotá</u> y T.P. No. _____ y manifestó que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas, y que acepta el contenido del mismo.	
	 FIRMA 17 MAR. 2006 MIGUEL ARTURO LINERO DE CAMBIL NOTARIO



184

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04961263 00000003 Folios: 48
Fecha (AMD): 2006-03-17 16:27:12
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 400 OPUSICION
Demandancia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 22,091
FECHA : MARZO 17 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	44744355	23/02/2006	531,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	246,000.00
		TOTAL :	\$ 246,000.00

SON: DOSCIENTOS CUARENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



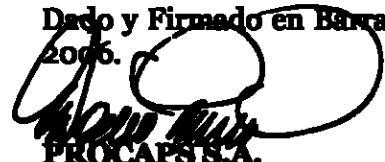
PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA**, 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 **REINALDO PINILLA MORENO**, abogado titulado, identificado como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 91563 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 04-061363, de título: **"COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN METFORMINA Y GLIBENCLAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO II."**, publicada en la gaceta No. 559 del 30 de Diciembre de 2005.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente 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 febrero de 2006.


PROCAPS S.A.

WALTER TANAKA T.

C.C. N° 16.251.923 de palmira
Representante Legal — *otro*

Acepto,

REINALDO PINILLA MORENO

C.C. 80'425.609 de Bogotá

T.P.A. 91563 del C.S. de la J.

FORMULARIO DE PRESENTACION DE DOCUMENTOS
ADY EABEL NAIMEN SECURA
NOTARIA SECURA DEL CIRCUITO DE BARRANQUILLA
RECEPCIÓN DE PRESENTACIÓN DE DOCUMENTOS
La presente Notaría Certifico que este escrito fue
presentado Personalmente por Naimen
Torres Secura
Identificado con 16251.923
Expedido en Barranquilla
Orden declaró que su contenido es claro y que la
firma puesta en el es suya.
[Firma]
[]
08 FEB 2008
Huella del Comprobatario
COLOMBIA





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

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA,

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

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

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

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

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24.802.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

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



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad 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 fabricaci n 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 y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas,alimentos y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de l s productos terminados, d) 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. e)La compra,venta,exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. f) 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; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de mercade , analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, c stos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas c n iguales o similares actividades a las que constituyen el objet de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, s ci o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuest s 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

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

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

PROCAPS S.A.-----
tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de títulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el país 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 protección de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podrá garantizar el cumplimiento de obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podrá inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Suscrito		
\$*****1.220.000.000	*****1.220.000	*****1.000
Pagado		
\$*****1.220.000.000	*****1.220.000	*****1.000
Autorizado		
\$*****2.000.000.000	*****2.000.000	*****1.000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La dirección y administración de la sociedad corresponde 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 cuantía sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dólares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la transacción. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerirá que la operación sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendrá un Presidente, quien ejercerá la representación legal de la sociedad y tendrá las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representación 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 sociedad todo acto o contrato cuya cuantía sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dólares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la transacción o celebración del acto. Las demás funciones que le correspondan como Representante Legal por disposición de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendrá un

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



***** Pag. 3
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.-----

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 separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos 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 inferior

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

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

PROCAPS S.A.-----
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 | CC.*****7.463.982 |
| 2. Minski Gontovnik Meyer | CC.*****7.461.324 |
| 3. Minski Gontovnik Jose | CC.*****8.671.834 |

Suplentes

- | | |
|-----------------------------|---------------------|
| 1. Minski Zilberblum Elliot | CC.*****72.219.541 |
| 2. Minski Deitel Daniel | .***** |
| 3. Minski Sharon | PA.*990.212.082.805 |

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70.838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente.	
Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7.463.982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802.575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7.461.324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8.671.834

***** C 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.-----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91.273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General. Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70.073.754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113.263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente. Tanaka Walter	CC.*****16.251.923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82.226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Ppal. Vargas Pertuz Ana Isabel	CC.*****32.696.645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 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:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal. Lozada Villareal Milena	CC.*****32.748.111

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.-----

Que por escritura publica No. 2.608 del 5 de Octubre del 2.001, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrita en esta Camara de Comercio el 8 de Noviembre del 2.001, bajo los Nos. 95.771, 2.056, 2.057, 2.058, 2.059, 2.060, 2.061, 2.062 y 2.064 del libro respectivo, se reforma totalmente el articulo 65, contenido en la escritura publica No. 3.705 de Noviembre 6 de 1.998, de la Notaria Segunda del Circuito de Barranquilla, y se constituyen los siguientes Apoderados Generales, quienes tendran las funciones que a continuacion se indican en razon de su cargo en la sociedad: 1.-Se confiere Poder Especial, Amplio y Suficiente a los senores: WALTER TANAKA TATEKAWA, C.C. No. 16.251.923; WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA, C.C. No. 8.715.941, para que cada uno en forma independiente en nombre y representacion de PROCAPS S.A., suscriba todas las declaraciones tributarias, aduaneras y cambiarias a que este obligada la sociedad, asi como para que responda todo tipo de requerimiento o solicitudes de informacion de las autoridades tributarias, aduaneras o cambiarias, en los ordenes Distrital, Departamental y Nacional. 2.-Se confiere Poder Especial, amplio y suficiente, a los siguientes senores que conforman el Grupo A y el Grupo B para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta por la suma de US\$800.000.00 (OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA), liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia que se realice la respectiva transaccion. GRUPO A: GUILLERMO LUIS URIBE OCHO C.C. No. 70.073.754, LINO LAZALA SILVA VARGAS C.C. No. 19.260.410, JAIRO MOLINA MEJIA C.C. No. 8.706.380, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO C.C. No. 41.660.293. GRUPO B: WALTER TANAKA TATEKAWA C.C. No. 16.251.923, HENRY CARO DIAZ C.C. No. 19.395.298, CARMEN ALICIA FLOREZ C.C. No. 22.434.044, CARMEN ALICIA HERRERA DIAZ GRANADOS C.C. No. 22.377.540. Para el ejercicio de estas facultades se requiera por lo menos la firma de uno (1) de los apoderados especiales del Grupo A y uno de los apoderados especiales del Grupo B; 3.-Se otorga Poder General, Amplio y Suficiente a la Doctora JOSEFINA MIELES BUELVAS C.C. No. 33.138.497, a la Doctora MARCELA CARVAJALINO PAGANO C.C. No. 22.579.748, y al Doctor DANIEL MORENO VILLALBA, C.C. No. 19.113.210; para que cada uno representen a PROCAPS S.A., ante todo tipo de autoridades administrativas y judiciales, en asuntos de naturaleza cambiaria y fiscal, tales como: Contestar e interponer demandas y requerimientos, comparecer en juicios, pedir la practica de pruebas, recibir notificaciones, interponer recursos y ejercer acciones contenciosas administrativas y de tutela, transigir, conciliar, recibir en nombre de la sociedad desistir, sustituir y reasumir este mandato. Para la celebracion de cualquier acuerdo conciliatorio o transaccional, judicial o extrajudicial, cualquiera que sea su cuantia, los Apoderados deberan aportar la autorizacion escrita del Representante Legal de la sociedad. Los Apoderados podran presentar solicitudes de devolucion y/compensacion de impuestos y recibir los pagos por devoluciones de impuestos, firmar, notificarse y realizar todo acto necesario para cumplir con el mandato encomendado.-----

C E R T I F I C A

Que segun documento privado de fecha 7 de junio de 2000, inscrito en esta Camara de Comercio el 8 de junio de 2000, bajo el No. 1.786

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

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

PROCAPS S.A.-----

del libro respectivo, consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982 de Barranquilla, actuando como Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A, confiere poder especial, amplio y suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, C.C.No.32.732.070 de Barranquilla, para que en su nombre y representacion de la sociedad suscriba todas declaraciones cambiarias a que este obligada PROCAPS S.A, en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.--

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado del 13 de diciembre del 2.002, inscrito en esta Camara de Comercio el 15 de enero del 2.003 bajo el No.2.290 del libro respectivo, el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C.No.7.463.982, en calidad de REPRESENTANTE LEGAL, y en condicion de PRESIDENTE de PROCAPS S.A., mediante el presente documento otorgo PODER ESPECIAL al Sr. MARLON TATIS PAREDES, C.C.No.72.176.874, para que en representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con tramites o registros de Comercio Exterior ante el Ministerio de Comercio Exterior y/o cualquier entidad del Estado que haga sus veces. En consecuencia, el Sr. MARLON TATIS PAREDES, podra suscribir en representacion de PROCAPS S.A. declaraciones, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con tramites o registros de Comercio Exterior ante el Ministerio de Comercio Exterior y/o cualquier entidad del Estado que haga sus veces.-----

C E R T I F I C A

Que segun documento privado del 10 de noviembre del 2004, inscrito en esta Camara de Comercio el 1 de diciembre del 2.004, bajo el No. 2.753 del libro respectivo consta que RUBEN MINSNSKI GONTOVNIK, C.C. 7.463.982 de Barranquilla, actuando como Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A, confiere poder especial, amplio y suficiente a ANTONIO VARELA DIAZ, C.C.No.72.004.669 de Barranquilla, para que en nombre y representacion de la sociedad firme las declaraciones cambiarias a que este obligada PROCAPS S.A., a suscribir en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales. Por lo anterior, el señor ANTONIO VARELA DIAZ, queda facultado para firmar las declaraciones comabiarias y demas documentos relacionados con las declaraciones, notificaciones, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias, desistir en general a realizar todo acto necesario de tal forma que pueda cumplir con el mandato dado.-

C E R T I F I C A

Que segun documento privado del 22 de Febrero de 2005, inscrito en

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

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

PROCAPS S.A.-----

esta Camara de Comercio el 28 de Marzo de 2.005, bajo el No. 2.820 del libro respectivo, consta que WALTER TANAKA TATEKAWA C.C. 16.251-923 de Palmira, quien actua como representante legal de la sociedad PROCAPS S.A, otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente al senor MARLON TATIS PAREDES C.C. No. 72.176.874, para que en representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones aduaneras, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con los tramites o registros de comercio exterior ante la direccion de impuestos y aduanas nacionales y/o cualquier entidad que haga sus veces, y para que responda todo tipo de requerimientos y/o solicitudes de informacion de las autoridades aduaneras en los ordenes distrital, departamental y nacional.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Publica No.1.613 del 28 de Junio del 2.005, otorgada en la Notaria Segunda de Barranquilla, inscrita en esta Camara de Comercio el 18 de agosto del 2.005 bajo el No.2.913 del libro respectivo, consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C.No.7.463.928, en su condicion de Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A., confiere poder especial amplio y suficiente a los siguientes senores que conforman el Grupo A y el Grupo B, para que conjuntamente suscriban contratos de suministro de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta por la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS DE AMERICA (US\$800.000), liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia que se realice la respectiva transaccion. GRUPO A: MIRIAM RODRIGUEZ DIAZ, C.C.No. 41.473.569. GRUPO B: NELSON SUAREZ CHAVEZ, C.C.No.79.417.971.-----

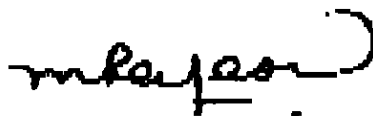
C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 23 de Marzo de 2005.

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



ANEXO 1

FR 2244481

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :

2 244 481

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

⑫

N° 74 32021

⑬

Composition thérapeutique pour le traitement du diabète par voie orale.

⑭

Classification Internationale (Int. Cl.⁷). A 61 K 31/185, 31/18.

⑮

Date de dépôt 23 septembre 1974, à 15 h 38 mn.

⑯

⑰

⑱

Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le 21 septembre 1973, n. P 23 47 531.2 au nom de Farbwerke Hoechst AG, Vormalis Meister Lucius et Brünig.*

⑲

Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 16 du 18-4-1975.

⑴

Déposant : Société dite : HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, résidant en République Fédérale d'Allemagne.

⑵

Invention de :

⑶

Titulaire : *Idem* ⑴

⑷

Mandataire : Cabinet Lavoh, 2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 08.

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention concerne une composition thérapeutique pour le traitement du diabète par voie orale et son procédé de préparation.

Plus particulièrement, l'invention concerne une composition 5 thérapeutique constituée d'une association de N-4/2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-éthyl-7-phényl-sulfonyl-N'-cyclohexylurée (dénommée Glibenclamide) et de chlorhydrate de 1-(2-phényléthyl)-biguanide (dénommé chlorhydrate de phenformine) ou d'un autre sel pharmaceutiquement acceptable.

10 Le diabétique, qui ne nécessite pas de l'insuline, mais qui répond insuffisamment au seul régime, est traité additionnellement avec des médicaments administrés par voie orale. A cette fin, on utilise des sulfonyl-urées, dont le mécanisme d'action principal 15 consiste dans la libération d'insuline endogène, ou des compositions à base de bi-guanides qui abaissent le taux de sucre sanguin du diabétique essentiellement par une inhibition de la gluco-néogénèse, par une augmentation du métabolisme anaérobie du glucose et par une inhibition de la résorption intestinale de glucose.

La combinaison libre, à savoir l'administration séparée de 20 sulfonyl-urée et de préparations de bi-guanides a été éprouvé depuis des années dans la thérapie de diabétiques, qui ne répondent pas à une mono-thérapie avec des sulfonyl-urées. Dans un fort pourcentage de cas, le métabolisme de carbo-hydrates peut être re-compensé par une thérapie de combinaison. En raison de leur mécanisme 25 d'action différent, les substances bêta-zytotropes et les bi-guanides se complètent en ce qui concerne l'effet anti-diabétique.

Par une thérapie avec les deux substances en combinaison libre, on obtient un effet additif sur l'abaissement de la glycémie. On a à plusieurs reprises signalé l'avantage d'une telle thérapie 30 combinée; elle a particulièrement bien éprouvé dans le cas de non réponse à une mono-thérapie avec des sulfonyl-urées. Ainsi, on a indiqué que le traitement combiné rendait possible chez 50 % de cas donnant une non-réponse, la poursuite pendant plus de deux ans d'un traitement avec des comprimés.

35 Bien qu'on ne s'attendait pas à des avantages essentiels d'une association par rapport à une combinaison libre, on a constaté, et cela était surprenant, que l'association selon l'invention de sel de phenformine et de glibenclamide non seulement présente les avantages de la combinaison libre, mais aussi que l'activité de l'association 40 est supérieure à celle obtenue par une administration séparée des deux constituants.

22
174

D'une association ayant une telle activité synergétique, le Glibenclamide doit être libéré immédiatement dans l'estomac et le sel de Phenformine doit être libéré de manière retardée. On obtient cela en combinant les deux substances actives en une dose unitaire, 5 dans laquelle le sel de Phenformine est présent sous une forme à libération retardée et le Glibenclamide est présent sous une forme soluble dans le suc gastrique.

On préfère, en particulier, des comprimés à deux couches, des dragées ou des comprimés enrobés, chez les deux derniers les no-
10 yaux étant constitués par le sel de phenformine sous une forme à libération retardée, qui sont munis d'une couche de Glibenclamide ou que l'on enrobe avec le Glibenclamide.

Les compositions de l'invention sont préparées selon des méthodes connues.

15 De préférence, on enrobe le sel de Phenformine dans une matrice de cire avec des véhicules usuels et des substances régulant la libération, par exemple le chlorure de sodium, le citrate de sodium, le phosphate de sodium ou de potassium, ou, en particulier, le lactose. Comme cires, conviennent des cires naturelles ou syn-
20 thétiques, par exemple la cire d'abeilles ou la cire d'ester de lignite. Parmi les véhicules utilisables, on mentionnera, par exemple le phosphate ou le sulfate de calcium ou l'oxyde d'aluminium ainsi que, en particulier, l'hydroxyde d'aluminium.

La proportion des constituants individuels Glibenclamide; sel
25 de Phenformine est, de préférence, de 1 à 10. On préfère des compositions qui contiennent de 2,5 à 5,0 mg de Glibenclamide et de 25 à 50 mg de chlorhydrate de Phenformine. Dans le cas d'une dose élevée de substance active, le comprimé à deux couches est particulièrement avantageux.

30 L'effet synergétique des deux substances actives dans la composition selon l'invention a été mis en évidence à l'aide des essais suivants :

Le comprimé à deux couches utilisé dans les essais contenait par unité 2,5 mg de Glibenclamide à libération immédiate et 25 mg
35 de chlorhydrate de Phenformine enrobé dans une couche à libération retardée (selon l'exemple 1).

Donc, on calcula d'abord quelle dose de Glibenclamide et d'une bi-guanide (100 mg de Buformine et 500 mg de Metformine ont été prises égales à 50 mg de Phenformine) correspond à une certaine
40 qualité de stabilisation avant le passage à l'association. Puis

28
195

on établit pour tous les patients les doses ayant la même qualité de stabilisation, on calcula la dose totale et on la divisa par le nombre respectif de cas.

L'essai clinique de la composition de l'invention conduisit 5 au résultat surprenant suivant: dans le cas de diabétiques, qui présentaient dans le cas de la thérapie préalable par une combinaison libre des qualités de stabilisation très bonnes ou bonnes, on pouvait réaliser une économie de doses.

Donc, avec l'administration des deux substances actives associées sous une forme thérapeutique, une synergie pharmacologique se réalise. 10

L'avantage particulier de cette composition réside donc dans le fait, qu'on obtient l'effet thérapeutique désiré avec des doses qui sont inférieures à celles requises dans un traitement avec 15 les constituants individuels.

Le Tableau 1 montre la réduction nette des deux constituants (environ 1/3) chez les patients présentant une très bonne à bonne stabilisation.

TABLÉAU 1

Comparaison des quantités de substance active dans le cas d'une
combinaison libre et dans le cas d'une thérapie avec la composi-
tion selon l'invention à qualité de stabilisation égale
(économie de dose)

Qualité de stabilisation	Nombre de patients	Combinaison libre (dose moyenne)		Composition de l'invention (dose moyenne)	
		Biguanide* mg	Glibenclamide mg	Phenformine mg	Glibenclamide mg
très bonne	23	89	10,6	64	6,4
bonne	24	85	12,5	84	8,4

* par rapport à : 50 mg de Phenformine = 100 mg de Bufermine
= 500 mg de Metformine
(n = 129)

2244481

24

25
197

Un autre avantage de l'association sur l'administration séparée des constituants individuels est que le nombre de diabétiques présentant une stabilisation modérée ou qui ne répondent pas au traitement a été réduit.

5 Aussi dans le cas de diabétiques, qui présentaient pendant la thérapie précédente une stabilisation meilleure que modérée, la condition du métabolisme s'améliorait après passage à la composition de l'invention. Quelques patients soumis à l'insuline pou-
vaient aussi passer à l'association de Glibenclamide et de phen-
10 formine.

La composition est particulièrement avantageuse pour des patients âgés (souvent oublieux). Pour eux, l'association est particulièrement avantageuse, car elle réduit le risque de l'oubli ou d'une prise erronée de deux constituants prescrits séparément, ce
15 qui doit être toujours pris en considération lors d'une médication permanente. Des effets désavantageux de cette association n'ont pas été observés.

En ce qui concerne la Phenformine, on sait qu'à partir d'une certaine dose individuelle, elle peut provoquer des effets secondaires, surtout gastro-intestinaux, la forme d'application galénique de l'invention a l'avantage particulier que la proportion de chlorhydrate de Phenformine enrobée dans une matrice de cire est libérée de manière retardée, de sorte que les incompatibilités gastro-intestinales sont réduites au minimum. Contrairement à cela,
25 une libération rapide du Glibenclamide est désirée. Ces deux exigences sont satisfaites par la préparation de l'invention.

Les exemples suivants, qui décrivent la composition selon l'invention et sa préparation, illustrent l'invention.

Exemple 1 (comprimés à deux couches)

30 Composition :

<u>Couche de Glibenclamide</u>	<u>1 comprimé</u>	<u>100 000 comprimés</u>
1 - Glibenclamide	2,50 mg	0,250 kg
2 - lactose	39,50 mg	3,950 kg
3 - amidon de maïs	35,25 mg	3,525 kg
35 4 - talc	1,50 mg	0,150 kg
5 - acide silicique colloïdal (p.e. Aerosil 200)	1,00 mg	0,100 kg
6 - stéarate de magnésium	0,25 mg	0,025 kg
	<u>80,00 mg</u>	<u>8,000 kg</u>

Couche de phenformine à libération retardée

	<u>1 comprimé</u>	<u>100 000 comprimés</u>
7 - chlorhydrate de Phenformine	25,00 mg	2,500 kg
8 - colorant jaune 2 pour aliments		
5 (International : FD&C Yellow 5) comme laque à base d'alumine P. ex. Lebensmittelgelblack ZLT 2 de la Société Siegls)	0,50 mg	0,050 kg
9 - gel d'hydroxyde d'aluminium	40,00 mg	4,000 kg
10 10 - Cire d'ester de lignite (p.ex. Hoechstwachs E)	20,00 mg	2,000 kg
11 - lactose	16,25 mg	1,625 kg
12 - acide silicique colloïdal (p.ex. Aerosil 200)	2,25 mg	0,225 kg
15 13 - stéarate de magnésium	1,00 mg	0,100 kg
	<u>105,00 mg</u>	<u>10,500 kg</u>

Préparation de la couche de Glibenolamide (100 000 comprimés)

On prépare un mélange homogène à partir des constituants 1 à 3, et on le malaxe pour obtenir une pâte à l'aide d'empois d'ami-
20 don de maïs (= 0,5 kg de l'amidon de maïs comme partie de 3), et on met le tout sous forme de granulés selon la manière habituelle.

Aux granulés séchés, on ajoute en mélangeant 0,275 kg d'ami-
don de maïs (comme partie de 3) et les composants 4, 5 et 6.

25 Préparation de la couche de phenformine à libération retardée (100 000 comprimés)

On mélange les constituants 7, 8, 9 et 11 jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène et on imprègne avec une solution de la cire (10) sur un appareil de mélangeage ou de pétrissage.

Comme solvants pour la cire conviennent des hydrocarbures
30 chlorés.

On sèche de la manière habituelle la masse uniformément mouillée, on granule et on mélange ensuite avec les constituants 12 et 13.

On comprime ensuite les granulés de Glibenolamide et les gra-
35 nules de phenformine à libération retardée en des comprimés à deux couches.

Exemple 2 (comprimés enrobés)

Composition :

<u>Couche d'enrobage de Glibenclamide</u>		<u>1 comprimé</u>	<u>100 000 comprimés</u>
1 - Glibenclamide		2,5 mg	0,25 kg
2 - lactose		136,0 mg	13,60 kg
3 - amidon de maïs		122,0 mg	12,20 kg
5 4 - talc		5,0 mg	0,50 kg
5 - acide silicique colloïdal (p.e. Aerosil 200)		3,5 mg	0,35 kg
6 - stéarate de magnésium		1,0 mg	0,10 kg
		270,0 mg	27,00 kg
<u>10 Noyau de Phenformine à libération retardée</u>			
7 - chlorhydrate de phenformine		25,0 mg	2,50 kg
8 - lactose		36,0 mg	3,60 kg
9 - gel d'hydroxyde d'aluminium		46,0 mg	4,60 kg
15 10 - cire d'ester de lignite (p.e. Hoechstwachs E)		20,0 mg	2,00 kg
11 - acide silicique colloïdal (p.ex. Aerosil 200)		2,0 mg	0,20 kg
12 - stéarate de magnésium		1,0 mg	0,10 kg
		130,0 mg	13,00 kg

20 Préparation des granulés de Glibenclamide

comme décrite à l'exemple 1.

Pour faire une pâte du mélange de 1 à 3, on utilise de l'amidon de maïs, préparée à partir de 4,7 kg d'amidon de maïs (partie de 3). La proportion d'amidon de maïs ajoutée aux

25 granulés séchés est de 1 kg (partie de 3).

Préparation des granulés de Phenformine à libération retardée

On imprègne le mélange des constituants 7, 8 et 9, comme décrit à l'exemple 1, avec la solution de la cire et on mélange les granulés secs préparés à partir de ce mélange avec les constituants

30 11 et 12.

On comprime les granulés de Glibenclamide et les granulés de Phenformine retard sur un Press-coater en comprimés enrobés. On comprime d'abord un noyau des granulés de Phenformine retard et on enrobe ce noyau avec les granulés de Glibenclamide.

35 Exemple 3 (comprimés à deux couches)

Composition :

<u>Couche de Glibenclamide</u>	<u>1 comprimé</u>	<u>100 000 comprimés</u>
1 - Glibenclamide	5,0 mg	0,50 kg
2 - lactose	79,0 mg	7,90 kg

	1 comprimé	100 000 comprimés
3 - amidon de maïs	70,5 mg	7,05 kg
4 - talc	3,0 mg	0,30 kg
5 5 - acide silicique colloïdal (p.ex. Aérosil 200)	2,0 mg	0,20 kg
6 - stéarate de magnésium	0,5 mg	0,05 kg
	160,0 mg	16,00 kg
<u>Couche de phenformine retard</u>		
7 - chlorhydrate de Phenformine	50,0 mg	5,00 kg
10 8 - jaune pour aliments 2 (FD&C Yellow 5) comme laque à base d'alumine (p.ex. Lebens- mittelgelblack ZTL 2, Société Siegler)	1,0 mg	0,10 kg
15 9 - gel d'hydroxyde d'aluminium	80,0 mg	8,00 kg
10 - cire d'ester de lignite (p.ex. Hoechstwachs E)	30,0 mg	3,00 kg
11 - lactose	42,5 mg	4,25 kg
12 - acide silicique colloïdal (p.ex. Aérosil 200)	4,5 mg	0,45 kg
20 13 - stéarate de magnésium	2,0 mg	0,20 kg
	210,0 mg	21,00 kg

Préparation de la couche de Glibenclamide (100 000 comprimés)

25 selon l'exemple 1. On peut comprimer les granulés décrits à l'exemple 1 avec un poids final double.

Préparation de la couche de Phenformine retard
(100 000 comprimés)

selon l'exemple 1. On comprime les granulés de Glibenclamide et les granulés de Phenformine retard en comprimés à deux couches.

30 Exemple 4 (dragées)

On comprime des noyaux biconvexes de Phenformine retard ayant la composition décrite à l'exemple 2 (1 noyau contenant 25 mg de chlorhydrate de Phenformine).

35 On enrobe de manière habituelle les noyaux de Phenformine retard tout en incorporant dans la couche enrobante 2,5 mg de Glibenclamide.

A cet effet, on disperse le Glibenclamide dans la suspension d'enrobage et on le distribue uniformément par pulvérisation sur les noyaux.

29

Un autre procédé consiste à mouiller uniformément les noyaux de dragées avec une solution adhésive ayant la composition suivante :

	saccharose	1,000 kg
5	gélatine	0,050 kg
	sirop d'amidon	0,375 kg
	eau distillée	0,500 kg

On pulvérise le Glibenclamide en mélange avec des agents auxiliaires sur les noyaux mouillés uniformément avec la solution adhésive et on sèche par de l'air soufflé. On répète ce procédé jusqu'à ce que la quantité totale de substance active soit distribuée uniformément sur la surface des noyaux.

Composition du mélange de pulvérisation contenant le Glibenclamide

15	1 - Glibenclamide (contenant 12% d'addition)	2,8 mg	0,28 kg
	2 - sucre pulvérisé	22,7 mg	2,27 kg
	3 - amidon de maïs	3,0 mg	0,30 kg
	4 - talc	1,5 mg	0,15 kg
20		<u>30,0 mg</u>	<u>3,00 kg</u>

On enrobe ultérieurement de manière habituelle les noyaux des dragées recouvert de Glibenclamide.

Revendications

1 - Composition thérapeutique pour le traitement du diabète par voie orale, caractérisé en ce qu'elle contient une association de N-4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-éthyl]-phényl-sulfonyl-N'-cyclohexyl-urée et de chlorhydrate de 1-(2-phényl-éthyl)-biguanide ou d'un autre sel pharmaceutiquement acceptable.

2 - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient, à côté de l'association de N-4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-éthyl]-phényl-sulfonyl-N'-cyclohexyl-urée et du sel de 1-(2-phényl-éthyl)-biguanide, encore d'autres substances actives, adjuvants ou véhicules.

3 - Composition selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce que le rapport de dose entre le Glibenclamide et le sel de Phenformine est de 1:10.

4 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle contient 2,5 à 5,0 mg de Glibenclamide et 25 à 50 mg de chlorhydrate de Phenformine par unité de dosage.

5 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le Glibenclamide est présent sous une forme soluble dans le suc gastrique et le chlorhydrate de Phenformine est présent sous une forme à libération retardée.

6 - Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle est formée d'un comprimé à deux couches, d'une dragée ou d'un comprimé enrobé.

7 - Procédé de préparation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le sel de Phenformine est enrobé dans une matrice de cire avec addition de véhicules et de substances régulant la libération et mis avec la Glibenclamide sous forme de doses unitaire.

8 - Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'on prépare un comprimé à deux couches, une dragée ou un comprimé enrobé.

ANEXO 2

WO 0003742

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 31 /64	A2	(11) International Publication Number: WO 00/03742 (43) International Publication Date: 27 January 2000 (27.01.00)
(21) International Application Number: PCT/EP99/05571 (22) International Filing Date: 12 July 1999 (12.07.99) (30) Priority Data: 98401781.4 15 July 1998 (15.07.98) EP (71) Applicant (for all designated States except US): LIPHA [FR/FR]; 34, rue Saint-Romain, F-69008 Lyon (FR). (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): BONHOMME, Yves [FR/FR]; Le Buclay, 21, avenue de la Paix, F-69260 Charbonnières les Bains (FR). NICHOLSON, Geoffrey [GB/GB]; 48 Langdon Avenue, Aylesbury, Bucking- hamshire HP21 9UT (GB). CAVE, Gillian [GB/GB]; 26 Hilbre Drive, Ellesmere Port CH65 9JQ (GB). NICHOL- SON, Sarah, J. [GB/GB]; 4 Redstone Hill, Helsby, Cheshire WA6 9PE (GB). (74) Agent: OBOLENSKY, Michel ; Cabinet Lavolx, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GH, OH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i>
(54) Title: SOLID ORAL DOSAGE FORM COMPRISING A COMBINATION OF METFORMIN AND GLIBENCLAMIDE		
(57) Abstract		
The present invention relates to a solid oral dosage form comprising a combination of metformin and glibenclamide in which the size of glibenclamide is such that the glibenclamide bioavailability is comparable to the glibenclamide bioavailability obtained with a separate administration of metformin and glibenclamide.		

205

"Solid oral dosage form comprising a combination of metformin and glibenclamide".

The present invention relates to solid oral dosage forms for the treatment of non-insulin dependent diabetes.

Non-insulin dependent diabetes is a metabolic disorder characterized by hyperglycaemia, which occurs due to insulin deficiency, insulin resistance and reduced glucose tolerance.

There are two main groups of oral antidiabetic drugs available: these are the sulphonylureas and the biguanidines. Sulphonylureas act by stimulating insulin release and are thus only effective with some residual pancreatic beta-cell activity, examples of sulphonylureas available are glibenclamide, gliclazide, tolbutamide, glipizide, tolazamide, glipizide and chlorpropamide. The biguanidines, such as metformin, act by decreasing gluconeogenesis and by increasing peripheral utilisation of glucose, and as they require endogenous insulin they are only effective with some residual pancreatic islet cell activity.

The initial treatment of non-insulin dependent diabetes involves diet control and exercise. Only after this has been shown to be inadequate are oral antidiabetic drugs used, and then only to complement the effect of diet and not replace it. Monotherapy with an oral antidiabetic can be an effective treatment for many years. However the efficiency can decrease with time. Due to sulphonylureas and biguanidines having complementary modes of action, combined therapy is now an established form of treatment for non-insulin dependent diabetes.

To improve patient compliance a combined tablet would be an advantage. The present invention relates to solid oral dosage forms comprising a combination of metformin and glibenclamide (also named glyburide).

A combination of metformin with glibenclamide has been disclosed in WO 97/17975 for the treatment of type II diabetes with a defined ratio of the two active ingredients, which is a requirement in order to obtain an optimum therapeutic effect. This prior art defines an optimum therapeutic ratio of metformin hydrochloride to glibenclamide of 100:1, for example 500mg of metformin hydrochloride with 5mg glibenclamide in a single

29
200

dosage unit. This ratio allows a range of daily doses, based on increasing the number of tablets taken per day, that avoid poor disease control through underdosing of either ingredient when there is a requirement for co-administration, and avoids hypoglycaemia by overdosing of either component when so co-administered. Assurance of performance in clinical use, which will derive from having a product exhibiting appropriate bioavailability of the glibenclamide component, is a key requirement for physicians wishing to treat patients with a combination formulation. Appropriate bioavailability implies that 5mg of glibenclamide formulated into a combination tablet with metformin is absorbed to an acceptably similar extent, and at a comparable rate, to glibenclamide dosed as a single entity formulation of the same strength when dosed concurrently with a single entity formulation of metformin.

This prior art does not teach how to formulate a combination product of metformin with glibenclamide so as to assure appropriate bioavailability of the glibenclamide component. There is no issue in this respect in the case of metformin hydrochloride on account of its high water solubility and therefore the bioavailability of metformin from combination formulations will not be discussed further. It is however a very important aspect to consider for glibenclamide as this is a poorly soluble drug substance (solubility is 0.1mg/ml in water at 25°C – practically insoluble as defined by the USP).

As such, its rate of solution after administration of a dosage form will influence the rate and extent of entry of the drug into the bloodstream (bioavailability). The control of the rate and extent of entry into the bloodstream is important for appropriate therapeutic effect.

Hence, the reference discloses a suitable ratio of the two active ingredients in a single dosage form, in order to model how the two individual ingredients might be desirably co-administered (based on how they would be dosed according to usual practice associated with currently available single entity formulations), it does not teach how to assure that such a combination formulation will perform in terms of bioavailability of

36
207

glibenclamide. This bioavailability should be as similar as possible to when the relevant doses of the two single entity formulations are co-administered.

In addition, when a combination tablet using standard galenic
5 procedures is proceeded with standard generic glibenclamide in the combination tablet, a reduced bioavailability in comparison to the co-prescribed situation was apparent.

It has now been found using in-vitro and in-vivo testing that the reduced bioavailability is related to the particle size and the particle size
10 distribution of the glibenclamide. It has been found that particles which are too small result in high glibenclamide blood levels with consequent risk of hypoglycaemia and particles which are too large cannot dissolve sufficiently rapidly to give comparable bioavailability with the co-prescribed situation. It is therefore necessary to have a closely defined particle size
15 distribution of the glibenclamide in the combination form.

The selection of a specific size fraction of glibenclamide enables the production of a solid oral dosage form comprising a combination of metformin and glibenclamide, and in particular a tablet, exhibiting glibenclamide bioavailability comparable to the bioavailability obtained
20 with the separated administration of metformin and glibenclamide, when judged by the area under the curve of the in-vivo analysis.

The present invention provides in particular a tablet comprising a combination of metformin and glibenclamide, exhibiting a comparable glibenclamide bioavailability to the co-administered tablets.

25 In a first embodiment, the solid oral form such as a tablet, according to the invention, contains a combination of glibenclamide and metformin in which the size of the glibenclamide is such that at most 10% of the particles are less than 2 μm and at most 10% of the particles are greater than 60 μm . Preferably, the size of the glibenclamide is such that at most
30 10% of the particles are less than 3 μm and at most 10% of the particles

are greater than 40 μm . This specific particle size range of glibenclamide may be obtained by sieving or air jet milling.

In a second embodiment, the solid oral dosage form comprises a combination of metformin and glibenclamide in which the size of glibenclamide is such that at most 25 % of the particles are less than 11 μm and at most 25 % of the particles are greater than 46 μm .

Preferably, 50 % of particles are less than 23 μm .

Metformin may be used as a salt of metformin, such as, hydrochloride, fumarate, hydrobromide, p-chlorophenoxy acetate or embonate. The weight ratio of metformin salt to glibenclamide should preferably be between 50/1 to 250/1.

The preferred compositions for the oral dosage form is provided in the table below, with ranges on components being provided:

15

Product identity	Amount of ingredient, mg per tablet		
	500/5	500/2,5	250/1.25
Ingredient			
Metformin hydrochloride	500.0	500.0	250.0
Glibenclamide	5.00	2.50	1.25
Croscarmellose sodium	6.0 – 30.0	6.0 – 30.0	3.0 – 15.0
Microcrystalline cellulose	30.0 – 120.0	30.0 – 120.0	15.0 – 60.0
Polyvinyl pyrrolidone	6.0 – 36.0	6.0 – 36.0	3.0 – 18.0
Magnesium stearate	0.6 – 15.0	0.6 – 15.0	0.3 – 7.5
Film coat*	9.0 – 24.0	9.0 – 24.0	4.5 – 12.0

* a commercially-available film coat composition is used, such as Opadry (Colorcon, UK).

The especially preferred compositions are as follows:

287
209

Product identity	Amount of ingredient, mg per tablet		
	500/5	500/2,5	250/1.25
Ingredient			
Metformin hydrochloride	500.0	500.0	250.0
Glibenclamide	5.00	2.50	1.25
Croscarmellose sodium	14.0	14.0	7.0
Microcrystalline cellulose	54.0	56.5	28.25
Polyvinyl pyrrolidone	20.0	20.0	10.0
Magnesium stearate	1.2 – 12.0	1.2 – 12.0	0.6 – 6.0
Film coat*	9.0 – 24.0	9.0 – 24.0	4.5 – 12.0

* a commercially-available film coat composition is used, such as Opadry (Colorcon, UK).

The tablet according to the present invention may be obtained by a
5 process comprising:

- a) forming granules by wet granulation of a mixture of metformin and glibenclamide;
- b) blending the granules with a tableting aid and diluent, and
- c) tableting the blend thus obtained into tablets.

10 Advantageously the mixture used for forming the granules comprises a granulating binder. This granulating binder is in particular a polyvinylpyrrolidone such as for example, a polyvinylpyrrolidone having a molecular weight of 45 000. The polyvinylpyrrolidone may be used in a proportion of 2 to 4% by weight with respect to the final tablet.

15 After the granulating step the granules may be sieved and dried.

The granules are then blended with a diluent and tableting aid. The diluent may be any material usually used for making tablets, such as microcrystalline cellulose. The tableting aid may be any material usually for making tablets, such as magnesium stearate.

The tablets thus obtained may then be coated with a hydrophilic cellulose polymer and talc. The hydrophilic cellulose polymer may be 2-hydroxypropyl methylcellulose.

The following examples and tests illustrate the present invention.

5

Example 1

A tablet of metformin/glibenclamide has been prepared as follows:

66.6 g of polyvinylpyrrolidone are mixed with 246 g of purified water
10 with a stirrer. 1500 g metformin hydrochloride, 7.5 g of glibenclamide (with
a 10 to 90% size range between 2 to 60 μ m), 42 g croscarmellose sodium
and 284.4 g of microcrystalline cellulose are mixed in a granulator. The
polyvinylpyrrolidone solution is added to the granulator and the wet
mass is granulated. The granules are extruded through a 1 mm mesh.
15 The granules are emptied into a preheated fluidised bed dryer and the
granules are dried. 97.5 g of microcrystalline cellulose is mixed into the
granules using a tumbling mixer. 12 g of magnesium stearate is added to
the tumbling mixer and mix. The granule mix is tableted using a suitable
tablet press. The tablets are coated with a 2% hydroxypropyl
20 methylcellulose coat in a coating machine.

Example 2

A tablet of metformin/glibenclamide has been prepared as follows:

25 5.83 g of glibenclamide (with a 10 to 90% size range between 2 to
60 μ m), are preblended with 32.67 g of croscarmellose sodium. 46.67 g of
polyvinylpyrrolidone are mixed with 93.33 g of purified water with a stirrer.
The glibenclamide-croscarmellose sodium blend is mixed with 1166.6 g of
metformin hydrochloride in a granulator. The polyvinylpyrrolidone solution
30 is added to the granulator and the wet mass is granulated. The granules
are emptied into a preheated fluidised bed dryer and the granules are

dried. The particle size of the granules is reduced by passing through a 1 mm mesh. 131.83 g of microcrystalline cellulose are mixed into the granules in the granulator. 16.3 g of magnesium stearate are added to the granulator and mixed. The granule mix is tableted using a suitable tablet
5 press. The tablets are coated with a 2% hydroxypropyl methylcellulose coat in a coating machine.

Test 1

10 In-vivo bioavailability tests were performed with tablets prepared as disclosed in example 2, using two batches of glibenclamide. The two batches have the following 10 to 90% particle size range:

batch A: 3.47-38.08 μm

batch B: 15.63-91.6 μm .

15 The distribution of the particle size of batches A and B are illustrated in figure 1.

The two batches of tablets were administered to healthy patients in comparison to co-administered glibenclamide (marketed under the trade name Daonil) and metformin hydrochloride (16 patients for each group).

20 The comparative concentrations of glibenclamide in a tablet comprising a combination of metformin and respectively the batch A and the batch B of glibenclamide and with the co-administration are shown respectively in figures 2 and 3.

The area under the curve (AUC) are the following:

25

	AUC (ng/ml/h)
combination with batch A	790.5
combination with batch B	353.0
co-administration	889.3

30

40
212

It appears that with the combination according to the invention with batch A the AUC is substantially the same as in the case of co-administration, whereas with the combination with batch B the AUC is more clearly different.

5

Test 2

Careful examination of blood levels of glibenclamide in humans following administration of a series of tablet formulations of metformin hydrochloride combined with glibenclamide (identified as formulations Combo 1, 2, 3 and 4), where the formulation are identical save for the particle size characteristics of the glibenclamide used, compared with commercially available reference formulations of metformin hydrochloride (Glucophage™, Bristol-Myers Squibb) and glibenclamide (Micronase™, Upjohn) dosed together, allowed definition of particle characteristics for glibenclamide that would assure appropriate bioavailability of the glibenclamide component from the combination formulation. This means that disease control when patients are first treated with such a combination formulation will be predictable, based on prior physician knowledge of treatments employing either single drug.

Alternatively, if patients have undergone prior stabilisation of their disease by adding treatment with a commercial product like Micronase™ to existing treatment with Glucophage™ (or vice versa), then the switch over to a more convenient treatment employing the combination in a single tablet (and where the appropriate bioavailability of the glyburide component is assured) will result in the desired level of disease control being maintained.

Data from the studies with metformin hydrochloride/glibenclamide tablets formulated with glibenclamide of different particle size characteristics allowed the development of a correlation between drug particle size and the *in vivo* performance. The properties of the lots of

glyburide used in the series of combination tablets employed are shown in the table below:

Tablet batch	glibenclamide particle size (microns)		
	25 % undersize	50 % undersize	75 % undersize
Combo 1	15	33	62
Combo 2	28	58	88
Combo 3	10	25	52
Combo 4	6	11	19

- 5 When four compositionally-identical individual batches of tablets of metformin hydrochloride-glyburide 500/2.5mg were prepared using each of these lots of glibenclamide and dosed to humans, the following pharmacokinetic parameters were found on analysis of the glibenclamide plasma concentration-time curves:

10

Tablet batch	Pharmacokinetic parameters glibenclamide			
	C _{max} (ng/ml, geo. mean)	AUC (ng/ml/hr, geo. mean)	C _{max} (ng/ml, arith. mean)	AUC (ng/ml/hr, arith. mean)
Combo 1	71	478	76	493
Combo 2	52	345	54	339
Combo 3	64	513	67	531
Combo 4	88	642	93	716

- A reasonable correlation can be obtained between particle size and the maximum attained geometric mean glibenclamide plasma concentration, C_{max}, and also with the geometric mean area under the glibenclamide plasma concentration-time curve, AUC.

15 From these correlations, projected limits on particle size for glyburide that would give predicted C_{max} and AUC values $\pm 25\%$ of a

AE
24

mean value for batches of the reference glibenclamide formulation, Micronase™ utilised in the *in vivo* studies become:

	<u>25% undersize limits</u>	<u>50% undersize limits</u>	<u>75% undersize limits</u>
Cmax	<0-18 microns	<0-37 microns	<0-83 microns
AUC	<0-11 microns	<0-25 microns	<0-46 microns

5 Accommodating both Cmax and AUC requirements, the projected limits then become:

<u>25% undersize limits</u>	<u>50% undersize limits</u>	<u>75% undersize limits</u>
≤ 11 microns	≤ 23 microns	≤ 46 microns

Glibenclamide having these particle size characteristics have
10 powder surface area values in the range 1.7 to 2.2 m²g⁻¹ as determined by nitrogen adsorption. Therefore material of these properties when formulated as described in this work is distinct from the material disclosed in US 3 979 520 which required glibenclamide of powder surface area in excess of 3m²g⁻¹ (preferably 5 to 10 m²g⁻¹) to yield appropriate
15 glibenclamide bioavailability. The glibenclamide of particle size properties detailed in this work, when formulated as described here produces appropriate glibenclamide bioavailability in humans as described in the next test.

20 Test 3

A batch of metformin hydrochloride-glibenclamide tablets 500/5mg was prepared as follows. Glibenclamide (1.0kg) with the above defined size was tumble mixed with 2.8kg of croscarmellose sodium and this
25 mixture was then blended in a high shear mixer with metformin hydrochloride (100kg) to which 0.5% by weight of magnesium stearate had been added.

215

This dry mix was wet granulated in a high shear mixer with 12.1kg of an aqueous solution of povidone (containing 4kg of povidone). The wet granules were dried in a fluid bed drier at 60°C to a defined moisture content. The dried (loss on drying 2-3% w/w) granules were size reduced
5 in a oscillator (1.0mm screen aperture) then tumble mixed with 10.8kg of microcrystalline cellulose, followed by mixing with 0.9kg of the tablet lubricant magnesium stearate. The lubricated granules were compressed using 16mm x 8mm capsule shaped tooling and the tablet cores were film coated (weight gain approximately 2% w/w) with the proprietary film coat
10 material Opadry 32920 to yield the final yellow, capsule-shaped tablets. In a human pharmacokinetic study volunteer either were dosed with one of these tablets or with a treatment being one 500mg Glucophage™ tablet plus one 5mg Micronase™ tablet co-administered. Glibenclamide plasma levels following dosing were analysed and the following pharmacokinetic
15 were found for this component:

Treatment	Parameter	Mean	Adjusted geometric mean	Ratio of means (Point estimate)
Combination Tablet 500/5	Cmax	122	116	1.14
	AUC (O-T)	859	831	1.07
Glucophage + Micronase	Cmax	113	101	-
	AUC (O-T)	842	780	-

Glibenclamide bioavailability from the combination tablet is comparable to that from the reference glibenclamide formulation,
20 Micronase™. This would thus allow patients to conveniently take one tablet of the combination product instead of two tablets of existing therapies together, without concern that low glibenclamide blood levels would result, which might occur with prior art formulations and lead to loss of control of disease.

Example 3

Instead of compressing into tablet granulation as prepared for test 3
5 was filled into size 00 capsules to either provide for metformin
hydrochloride/glibenclamide 500mg/5mg product or the 500mg/2.5mg
product. Granulation was filled into size 1 capsules to provide the
250mg/2.5mg product.

These capsule exhibited acceptable physical properties and
10 provide an alternative to the tablets. Formulations as described in WO
97/17975 could not be filled in capsules of a size acceptable to most
patients because of the larger amount of excipients employed the
formulations they described.

15
217CLAIMS

1. A solid oral dosage form comprising a combination of metformin and glibenclamide in which the size of glibenclamide is such that the
5 glibenclamide bioavailability is comparable to the glibenclamide bioavailability obtained with a separate administration of metformin and glibenclamide.

2. A solid oral dosage form comprising a combination of metformin and glibenclamide in which the size of the glibenclamide is such that at
10 most 10% of the particles are less than 2 μm and at most 10% of the particles are greater than 60 μm .

3. A solid oral dosage form as claimed in claim 2 in which the size of the glibenclamide is such that at most 10% of the particles are less than 3 μm at most 10% of the particles are greater than 40 μm .

15 4. A solid oral dosage form comprising a combination of metformin and glibenclamide in which the size of glibenclamide is such that at most 25 % of the particles are less than 11 μm and at most 25 % of the particles are greater than 46 μm .

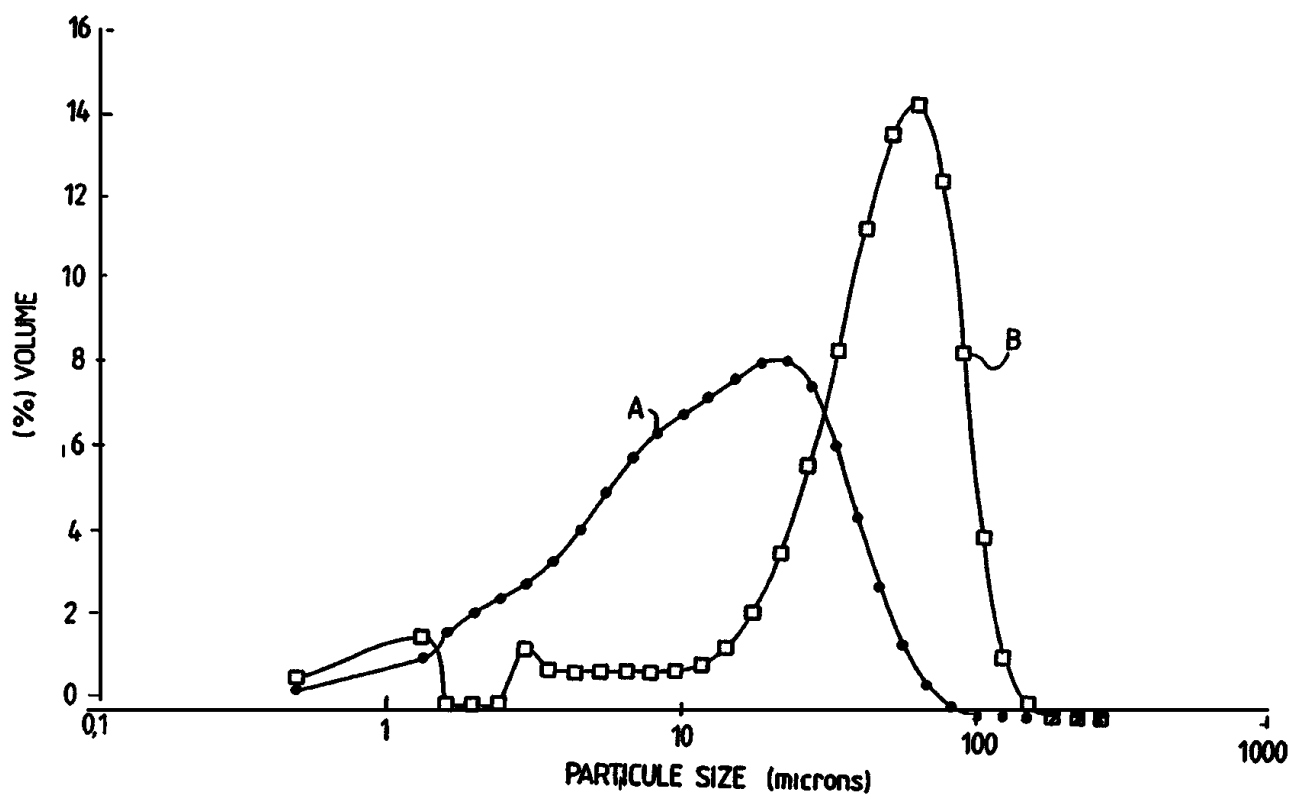
5. A solid oral dosage form in which 50 % of particles are less than
20 23 μm .

6. A solid oral dosage form as claimed in any one of claims 1 to 4 in which metformin is present as metformin salt and the weight ratio of metformin salt to glibenclamide is 50/1 to 250/1.

7. A solid oral dosage form as claimed in any one of claims 1 to 6
25 which is a tablet.

8. A tablet as claimed in claim 7 which is obtained by a process comprising:

- a) forming granules by wet granulation of a mixture of metformin and glibenclamide;
- 30 b) blending the granules with a tableting aid
- c) tableting the blend thus obtained into tablets.

FIG 1

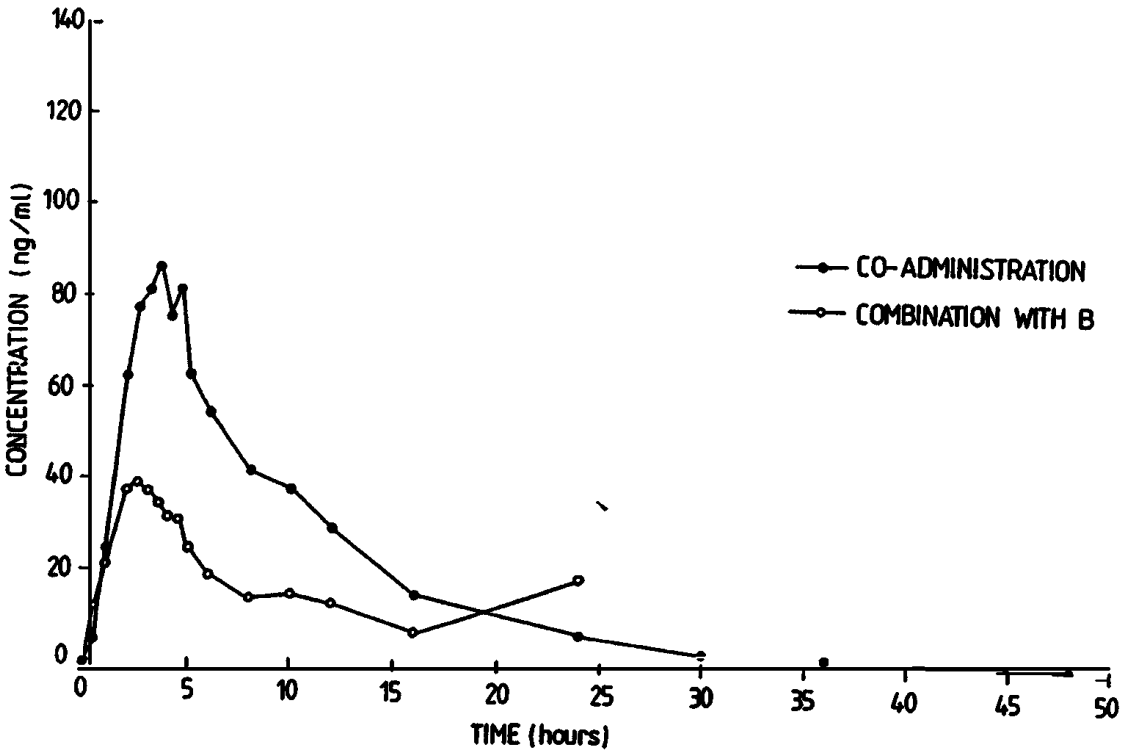


FIG. 2

49

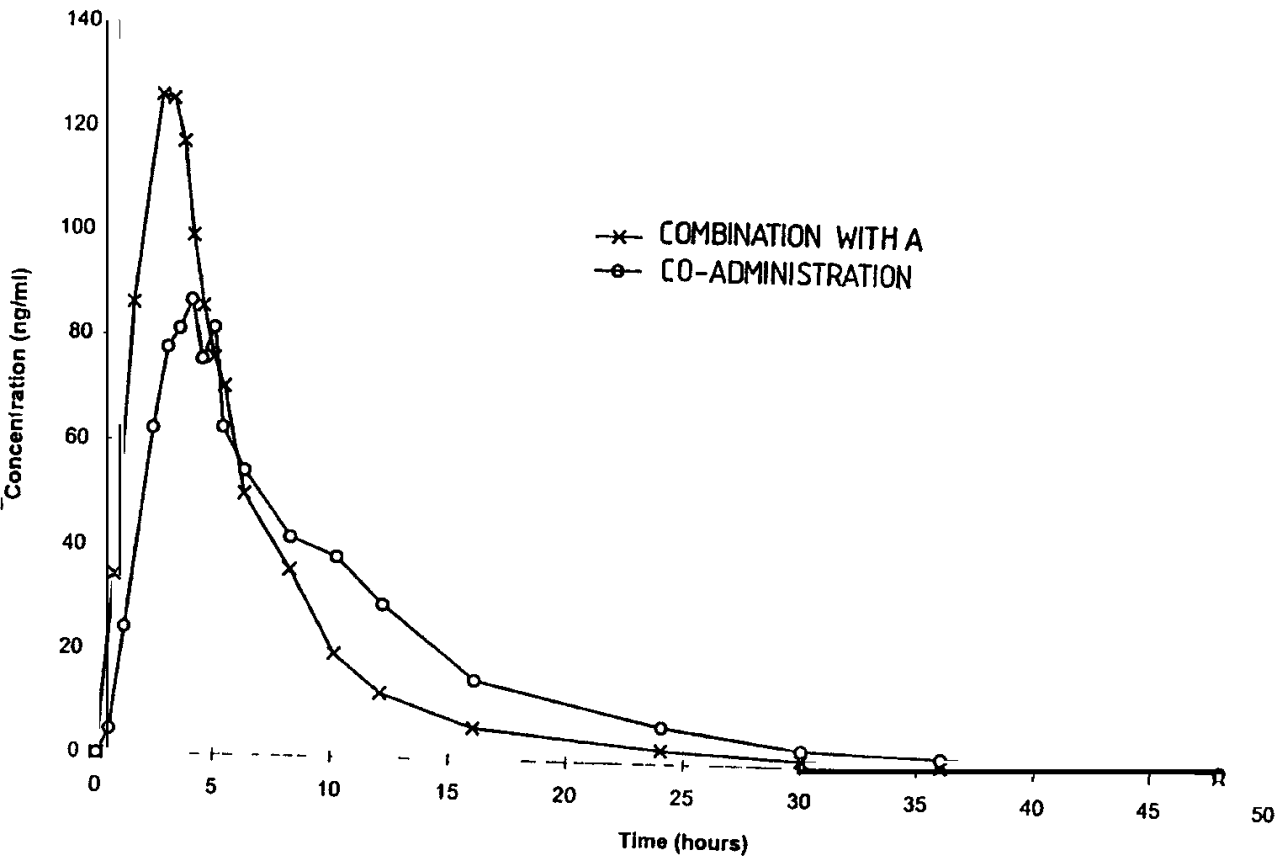


FIG 3