



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: 11 161.975

Solicitante: DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC

Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Título de la Nueva Creación: FORMA FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

Gaceta: 647

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural ☒ Persona Jurídica
PROCAPS S.A.

Nombre o denominación /Razón social completa

WALTER TANAKA TATEKAWA

Nombre del representante legal

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

Número 890106527-5 _____

Dirección. CALLE 80 78B 201 _____ Ciudad BARRANQUILLA

Teléfono 055 3719900 Fax: _____ Correo electrónico _____

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

3. Datos del representante o apoderado:

MORENO BOHORQUEZ ELIANA ISAURA

51.975.664

83823

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección del representante

CRA 13 119-95 OFICINA 104

Dirección electrónica
negocios@optimum-co.com

No. Fax
(571)6121979

Número telefónico
(571)2131213

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

4. Fundamentos de la oposición

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

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

Prórroga:

SI

☐

NO

☐

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poder, si fuera el caso.
- ☒ Fundamentos de la oposición. Se anexan 8 folios (obligatorios indicar cuántos).
- ☒ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 11 folios (obligatorios indicar cuántos)
- ☒ Copias para traslado.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

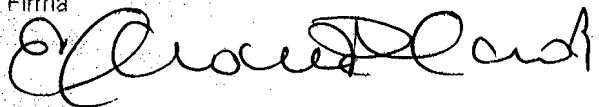
6. Firma

Nombre del Firmante

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

CC. 51.975.664

Firma



Tarjeta Profesional: 83823

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0093733

Bogotá D.C., Septiembre 12 de 2012 - 14:47:30

RECIBIDO DE : PROCAPS S.A. NI 890.106.527

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	144688353	29/08/2012	3.780.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	315.000.00	315.000.00
				\$315.000.00

SON: **TRESCIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161975- -00006-0000

Fecha: 2012-09-12 16:10:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 34

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 12 de 2012 - 14:47:31

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

Referencia : Expediente N° 11 161975
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"FORMA FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA"
Solicitante : DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC.
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 "**FORMA FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA**", cuyo titular es **DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC.**, 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 **COMPOSICIONES FARMACEUTICAS OSMOTICAS**. 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 25 de noviembre de 2011, reivindicando prioridad bajo la solicitud WO2009CN72099 del 2009-06-02; 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 WO2010139111 del 2010-12-09.
- 2.2. La solicitud colombiana 11 161975 objeto de la presente oposición, se refiere a una forma farmacéutica osmótica que consta de: (a) un núcleo que contiene un ingrediente biológicamente activo; (b) una membrana semipermeable que cubre el citado núcleo; y (c) por lo menos un conducto a través de la membrana

semipermeable, en donde la membrana semi-permeable contiene etil celulosa, un polímero acrílico o metacrílico y un plastificante soluble en agua, con la condición que la membrana semi-permeable no contenga o contenga no más de 15 por ciento en peso de un material soluble en agua, excluyendo cualquier plastificante soluble en agua, basado en el peso total seco de la membrana semi-permeable.

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

- D1: US2008213381 publicada el 04 de septiembre de 2008.

2.4. Ahora bien, el documento D1 proporciona un sistema de administración de fármaco oral que comprende: a. un núcleo que comprende una composición de ingrediente activo que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un ingrediente activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y b. un recubrimiento que rodea el núcleo, comprendiendo dicho revestimiento un polímero insoluble en agua y un polímero dependiente del pH, en el que el sistema de administración de fármaco oral está en la forma de una tableta recubierta e incluye una función tal que, después de un retardo predeterminado el revestimiento con seguridad se elimina total o parcialmente de una o más de las

superficies de la tableta tras el contacto con los fluidos intestinales. El mismo documento D1 menciona que la característica de dicho sistema de administración de fármaco oral es que el núcleo comprende adicionalmente una composición seleccionada a partir de una composición hinchable y una composición de reactivo localizada en la proximidad inmediata de una o más superficies preseleccionadas de donde se quiere que el recubrimiento sea total o parcialmente eliminado, y en donde el recubrimiento no se quita de al menos una de las superficies. De manera particular el documento D1 revela un sistema de administración de fármaco oral que comprende: a. un núcleo que comprende una composición de ingrediente activo que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un ingrediente activo y un excipiente aceptable farmacéuticamente, y b. un recubrimiento que rodea el núcleo que corresponde a "una membrana semi-permeable". Dicho recubrimiento que comprende un polímero insoluble en agua y un polímero dependiente del pH, en el que el sistema de administración de fármaco oral está en la forma de un recubrimiento comprimido correspondiente a "una forma de dosificación osmótica" y el recubrimiento es con seguridad eliminado parcialmente de una o más de las superficies de comprimidos tras el contacto con los fluidos intestinales. La eliminación parcial del revestimiento según el mismo documento D1, se puede lograr por varios medios incluyendo el recubrimiento erosionable o soluble en la superficie preseleccionada o el revestimiento defectuoso que es susceptible a la rotura debido a una debilidad, que corresponde a "una vía de paso a través de la membrana semi-permeable". El polímero insoluble en agua según D1 es etilcelulosa tal como Aquacoat ECD 30 y el polímero dependiente del pH es un copolímero de ácido metacrílico, tal como "acrilo eze" blanco 9318509. El recubrimiento también comprende sebacato de

dibutilo que es un plastificante insoluble en agua y citrato de trietilo que es un plastificante soluble en agua; Mas particularmente dicho documento D1 en las páginas el revestimiento comprende 21.34 Aquacoat ECD 30 mg de sólidos (etil celulosa), 11,75 mg acrilato blanco 9.318.509 (copolímero de ácido metacrílico), 1.60 mg sebacato de dibutilo (un plastificante insoluble en agua) y 0,64 mg de citrato de trietilo (plastificante soluble en agua). Esto significa que el revestimiento comprende 95,47 por ciento en peso de celulosa de etilo, copolímero de ácido metacrílico y el plastificante soluble en agua basado en el peso total del recubrimiento. Finalmente el documento D1 menciona ejemplos de polímeros PH-dependientes que puede ser usados en la composición, como los polimetacrilatos.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 11 161975 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con el mas importante de los tres requisitos necesarios para su protección, La Novedad.

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

2.7. **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, 02 de junio de 2009 ya era conocido, pues como se demostró, eran parte del arte anterior con base en el documento D1, una forma farmacéutica osmótica que consta de: (a) un núcleo que contiene un

ingrediente biológicamente activo; (b) una membrana semipermeable que cubre el citado núcleo; y (c) por lo menos un conducto a través de la membrana semipermeable, en donde la membrana semi-permeable contiene etil celulosa, un polímero acrílico o metacrílico y un plastificante soluble en agua, con la condición que la membrana semi-permeable no contenga o contenga no más de 15 por ciento en peso de un material soluble en agua, excluyendo cualquier plastificante soluble en agua, basado en el peso total seco de la membrana semi-permeable; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

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

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada **“FORMA FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA”**, cuyo titular es **DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC.**, 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: US2008213381 publicada el 04 de septiembre de 2008.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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

5. ANEXOS

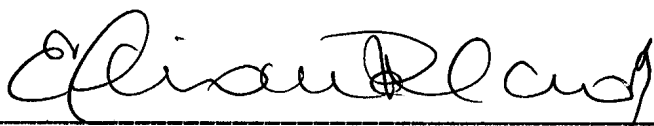
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: US2008213381 publicada el 04 de septiembre de 2008.

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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

ANEXO 1



US 20080213381A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**
Dharmadhikari et al.

(10) **Pub. No.: US 2008/0213381 A1**
(43) **Pub. Date: Sep. 4, 2008**

(54) **ORAL DRUG DELIVERY SYSTEM**

Publication Classification

(75) **Inventors:** **Nitin Bhalachandra**
Dharmadhikari, Mumbai (IN);
Yashoraj Rupsinh Zala, Mumbai
(IN)

(51) **Int. Cl.**
A61K 9/50 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **424/497**

Correspondence Address:
SUGHRUE MION, PLLC
2100 PENNSYLVANIA AVENUE, N.W., SUITE
800
WASHINGTON, DC 20037 (US)

(57) **ABSTRACT**

The present invention provides an oral drug delivery system comprising—

(73) **Assignee:** **PHARMACEUTICAL**
INDUSTRIES LIMITED,
ANDHERI (EAST), MUMBAI (IN)

(21) **Appl. No.:** **11/886,220**

(22) **PCT Filed:** **Mar. 14, 2006**

(86) **PCT No.:** **PCT/IN2006/000092**

§ 371 (c)(1),
(2), (4) **Date:** **Sep. 13, 2007**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Mar. 14, 2005 (IN) 277/MUM/2005

a. a core comprising an active ingredient composition comprising therapeutically effective amount of at least one active ingredient and a pharmaceutically acceptable excipient, and
b. a coating surrounding the core, said coating comprising a water-insoluble polymer and a pH-dependent polymer, wherein the oral drug delivery system is in the form of a coated tablet and includes a feature such that after a predetermined delay the coating is reliably removed fully or partially from one or more of the tablet surfaces upon contact with intestinal fluids, further wherein the feature is that the core further comprises a composition selected from a swellable composition and a reactive composition located in the immediate vicinity of one or more preselected surfaces from which the coating is desired to be fully or partially removed, wherein the coating is not removed from at least one of the surfaces.

ORAL DRUG DELIVERY SYSTEM

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to an oral drug delivery system comprising a coating that is reliably removed fully or partially from one or more preselected surfaces of the system upon contact of the system with intestinal fluids.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Oral administration of a drug provides a plasma level time profile of a drug or its active or inactive metabolite, which can be modulated by the design of the drug delivery system or dosage form.

[0003] Drug delivery systems releasing the drug slowly over longer duration have been traditionally used to improve therapy by

[0004] improving patient compliance to dosage regimens through the decrease in the number of doses the patient has to take in a day, by providing desired effective plasma levels for therapeutic efficacy over the duration of therapy for example throughout the day including at night when the patient is asleep;

[0005] decreasing peak plasma levels when they are associated with side effects;

[0006] reducing side effects in chronic therapy by reducing the fluctuation in plasma levels seen after multiple dosing of conventional rapid release systems;

[0007] when the drug has local action on the gastrointestinal mucosa, to spread the release spatially over the whole of the gastrointestinal mucosa as the drug delivery system is transported in the mucosa by the motility of the gastrointestinal tract.

[0008] Drug delivery systems are also designed to release the drug at specific site in the gastrointestinal tract by use of pH-dependent coatings that dissolve in the pH environment at the specific gastrointestinal site. There is a need for designing cores for such coated systems wherein the cores provide rapid release without substantial delay over the specific site or region, for example a release initiated over a period of 1 minute to 30 minutes after encountering the particular site or pH. There is also a need for designing cores for such site-specific coated systems wherein the cores are designed to provide controlled release over the specific region, for example from the colon to the rectum.

[0009] Our co-pending application PCT/IN 04/00192 describes novel oral drug delivery system that comprises a core with an active ingredient composition and a coating surrounding said core. The system is designed to include a design feature comprising a swellable composition adjacent to a preselected surface of the composition and optionally other design features. On imbibing water, the swellable composition swells and exerts pressure on the coating, particularly at the preselected surface, and only that coating from the preselected surface is removed. At the same time, the coating maintains its physical form and rigidity on other surfaces of the composition. In embodiments of our invention that are designed to provide controlled release, the system can be designed so that coating from one of the preselected surfaces is removed, and active ingredient release occurs from the exposed surface. In such embodiments, the exposed surface

ingredient is released at a uniform or zero-order rate from the system. The system is advantageous over other prior arts described herein below.

[0010] U.S. Pat. No. 4,839,177 (the '177 patent) discloses a system for controlled-rate release of active substances consisting of (a) a deposit core of a defined geometric form, comprising a polymeric material having a high degree of swelling and a gellable polymeric material, and (b) a support platform consisting of a polymeric material insoluble in aqueous fluids applied to the deposit core such that it partially coats the deposit core. The trademark, Geomatrix®, refers to this system. Although the system provides a uniform rate of release, the disadvantage of this system is that the rigid support platform can crack or flake before the active substance is completely released. U.S. Pat. No. 5,422,123 is an improvement over the '177 patent in that the support platform consists of polymer substances, which are slowly soluble and/or gellable in aqueous fluids, and plasticizers, such that the support platform does not crack or flake before the drug is completely released from the deposit core. Although the patents disclose systems wherein surface area of release is reduced by covering two or more surfaces of the deposit core, in practice such systems are difficult to manufacture at an industrial scale—especially systems wherein two lateral surfaces and one planar surface are coated by the support platform. For example, in example 2 of the '177 patent, the barrier layers were applied by immersing the core in a polymeric solution as far as the edge of its upper base, such that two lateral sides and one planar surface of the core are coated. In example 3 of the '177 patent, the barrier layers were coated on the lateral sides of the core by spraying or brushing the polymeric solution onto the sides. These methods, although possible on small experimental scale, are not feasible and reproducible on an industrial scale. In US 20020090394 A1, the system of the '177 patent is further modified by including an additional feature of a pH-dependent polymer coating, such that the release does not occur in the stomach, but occurs after the system empties from the stomach. This system is also disadvantageous in that partial coating/barrier layer(s) below the pH-dependent polymer coating cannot be easily applied on a manufacturing scale, if at least three of the four tablet surfaces are to be coated to provide assured zero-order or uniform release. The partial coating/barrier layer(s) may be applied according to US 20020090394 only on one surface, but this results in the area not remaining constant if the matrix erodes. Particularly, the system could transform to a simple matrix exposed on all sides to the gastrointestinal fluids upon detachment of the partial coating/barrier layer. It has also been observed that the partial coating/barrier layer can detach itself from the deposit core upon handling and transport. Our PCT application PCT/IN 04/00192 has none of these disadvantages and is easy to manufacture.

[0011] U.S. Pat. No. 5,650,169 provides a pharmaceutical tablet capable of releasing the active ingredients contained therein at subsequent times, the tablet being prepared by a process wherein a three-layered tablet core comprising a first drug-containing layer, an intermediate barrier layer and a third drug-containing layer are covered with an impermeable polymeric film. The first layer presents a raised top, which is removed by abrasion so as to allow contact of the abraded first layer surface with the environment. The composition of the barrier layer is designed to modulate release from the third layer of the tablet. A major disadvantage of this system is that

provide a means for release of the components of the system. This may not be feasible at an industrial scale. Further, if the abrasion is not uniform, the release of the active ingredients will be affected. Our system described in PCT/IN 04/00192 is advantageous, requires no complex process of abrasion and is easy to manufacture.

[0012] U.S. Pat. Nos. 6,720,005 and 6,733,784 relate to coated, platform-generating tablets. The tablet hydrates and expands upon swallowing such that the membrane covering the coating ruptures mostly around the belly-band surface of the tablet due to swelling of the core, thereby exposing the belly surface of the core tablet to hydrating and eroding liquids. A disadvantage of the system is that the coating is not reliably removed from the belly-band surface always but may rupture at a different weak point. Thus, the surface area of exposure may vary. Also, the systems show a lag time of release of half an hour or more. Many shapes of the core have been suggested in the invention but some of these may accentuate the problems encountered during tablet manufacture. Also, the belly-band surface, which is exposed after the coating ruptures, has the least surface area and other more preferred surfaces are not exposed. Our system described in PCT/IN 04/00192 is advantageous in that one can select any surface or surfaces, rather than only the coating around the belly-band surface to be removed from the tablet.

OBJECTS OF THE INVENTION

[0013] It is an object of the present invention to provide an oral drug delivery system which comprises a core and a coating surrounding the core and including design features such that upon contact with an aqueous environment, the coating is removed from one or more preselected surfaces, not in the stomach as in our system described in PCT/IN 04/00192, but after the system is emptied from the stomach.

[0014] A still further object is to provide an oral drug delivery system where the coating is removed in any part of the gastrointestinal tract after the system empties from the stomach.

[0015] It is an object of the present invention to provide the aforesaid oral drug delivery system, which is designed to provide controlled release an active ingredient contained therein.

[0016] It is a further object to provide an oral drug delivery system that provides the aforesaid objectives and is also easy to manufacture.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0017] The present invention provides coated oral drug delivery systems using novel technology for removing coatings upon contact with intestinal fluids. Various embodiments are summarized below—

[0018] A. An oral drug delivery system comprising—

[0019] a. a core comprising an active ingredient composition comprising therapeutically effective amount of at least one active ingredient and a pharmaceutically acceptable excipient, and

[0020] b. a coating surrounding the core, said coating comprising a water-insoluble polymer and a pH-dependent polymer,

[0021] wherein the oral drug delivery system is in the form of a coated tablet and includes a feature such that after a predetermined delay the coating is reliably

surfaces upon contact with intestinal fluids, further wherein the feature is that the core further comprises a composition selected from a swellable composition and a reactive composition located in the immediate vicinity of one or more preselected surfaces from which the coating is desired to be fully or partially removed, wherein the coating is not removed from at least one of the surfaces.

[0022] B. An oral drug delivery system as described in A wherein a further feature is included in the coating.

[0023] C. An oral drug delivery system as described in B wherein the feature is that the coating on selected surface or surfaces of the tablet is selected from defective coatings and reactive coatings.

[0024] D. An oral drug delivery system as described in A, wherein the active ingredient is an antidepressant agent.

[0025] E. An oral drug delivery system as described in A, wherein the ratio of water-insoluble polymer to the pH-dependent polymer ranges from about 1:1 to about 10:1 by weight of the coating composition.

[0026] F. An oral drug delivery system as described in E, wherein the system is coated to a weight gain of about 8% to about 15% by weight of the core.

[0027] G. An oral drug delivery system as described in A, wherein the water-insoluble polymer is ethyl cellulose and the pH-dependent polymer is methacrylic acid copolymer.

[0028] H. An oral drug delivery system as described in A, wherein the active ingredient composition is present as one or more layers and the swellable composition is present as one or more layers.

[0029] I. An oral drug delivery system as described in H, wherein the active ingredient present in the different layers may be the same or different.

[0030] J. An oral drug delivery system as described in A, wherein the active ingredient composition is a controlled release composition comprising therapeutically effective amount of an active ingredient and a release controlling excipient.

[0031] K. An oral drug delivery system as described in J, wherein the release controlling excipient is selected from the group comprising high viscosity grades of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), polyethylene oxide homopolymers, hydroxypropyl cellulose (HPC) and mixtures thereof.

[0032] L. An oral drug delivery system as described in K, wherein the release controlling excipient is used in an amount ranging from about 10% to about 50% by weight of the active ingredient composition.

[0033] M. An oral drug delivery system as described in H, wherein the system further comprises a second active ingredient composition, the active ingredient composition being a rapid releasing composition, and the second active ingredient composition containing the same active ingredient as the active ingredient composition, the second active ingredient composition being a controlled release composition.

[0034] N. An oral drug delivery system as described in A, wherein the swellable composition comprises a swelling agent.

[0035] O. An oral drug delivery system as described in N, wherein the swelling agent is selected from the group comprising a swellable excipient, a gas generating agent and

[0036] P. An oral drug delivery system as described in A, wherein the swellable composition comprises wicking agents.

[0037] Q. An oral drug delivery system as described in A, wherein the swellable composition comprises osmogents.

[0038] R. An oral drug delivery system comprising—

[0039] a. a core comprising an active ingredient composition comprising at least one active ingredient and a pharmaceutically acceptable excipient, and

[0040] b. a coating surrounding the core, said coating comprising a water-insoluble polymer and a pH-dependent polymer,

[0041] wherein the oral drug delivery system is in the form of a coated tablet and includes a feature such that after a predetermined delay the coating is reliably removed partially from one of the tablet surface upon contact with intestinal fluids, further wherein the feature is that the core further comprises a composition selected from a swellable composition and a reactive composition in the form of an in-lay tablet located in the immediate vicinity of the preselected surface from which the coating is desired to be partially removed.

[0042] S. An oral drug delivery system comprising—

[0043] a. a core composition comprising (i) an active ingredient composition comprising therapeutically effective amount of at least one active ingredient and pharmaceutically acceptable excipients, (ii) a swellable composition located in the immediate vicinity of one or more preselected surfaces, comprising a swelling agent selected from a swellable excipient, gas generating agents and mixtures thereof, and optionally wicking agents and/or osmogents, and

[0044] b. a coating surrounding the core, said coating comprising a water-insoluble polymer and a pH-dependent polymer,

[0045] wherein the coating is impermeable to water and the active ingredient in gastric fluids, but is permeable to water in the intestinal fluids, whereby upon gastric emptying the system imbibes water and the swellable composition swells to remove the coating on the preselected surface(s).

[0046] T. An oral drug delivery system as claimed in claim 4, wherein the antidepressant agent is selected from the group comprising venlafaxine, paroxetine, fluvoxamine, sertraline, bupropion and their pharmaceutically acceptable salts.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0047] The present invention provides an oral drug delivery system comprising—

[0048] a. a core comprising an active ingredient composition comprising therapeutically effective amount of at least one active ingredient and a pharmaceutically acceptable excipient, and

[0049] b. a coating surrounding the core, said coating comprising a water-insoluble polymer and a pH-dependent polymer,

wherein the oral drug delivery system is in the form of a coated tablet and includes a design feature such that after a predetermined delay the coating is reliably removed fully or partially from one or more of the tablet surfaces upon contact with intestinal fluids, further wherein the design feature is that the core further comprises a composition selected from a

the immediate vicinity of one or more preselected surfaces from which the coating is desired to be fully or partially removed, provided further that the coating is not removed from at least one of the surfaces.

[0050] Accordingly, the coating is partially removed from the system but may be fully or partially removed from one or more preselected surfaces. Hereafter, unless it is specified by use of specific wordings that the coating is removed “from a surface”, the use of the term ‘partial removal of coating’ will refer to partial removal from the system and may be full or partial removal from the surface. By the term “fully removed from the surface” it is meant the full area of the preselected surface is exposed by complete removal from that surface, whereas by the term “partially removed from the surface” it is meant that only a part of the surface area of the preselected surface is exposed by partial removal of the coating from that surface.

[0051] The term “reliably” as used herein means that the coating is removed from the preselected surfaces and is not removed from any other non-selected weak point in the coating. In contrast, the prior art system of PCT publication no. WO 02/080887 teaches a system where the opening of the system occurs reliably in time i.e. at a predetermined time but the surface that would be removed is unpredictable; in the present invention the term “reliably” refers to the removal of coating from any one or more of a preselected surface. Further in contrast, prior art system disclosed in U.S. Pat. No. 6,720,005 and U.S. Pat. No. 6,733,784 rupture “mostly” around the belly-band area only and do not allow preselection of any other surface.

[0052] The term “controlled release” as used herein means that the release of the active ingredient from the system is modified to occur at a slower rate than that from an immediate release product, such as a conventional tablet or capsule.

[0053] The term “after a predetermined delay” as used herein means that the release of the active ingredient is avoided in the stomach and is effected predominantly during passage of the system through the small intestine. Preferably, the oral drug delivery system of the present invention is designed such that the release of the active ingredient is predominantly one to three hours after oral administration.

[0054] The term tablet as used herein means a pharmaceutical composition comprising an active ingredient composition, which is formed into a rigid non-spherical unit that retains its geometric shape on handling, transport, coating and other operations.

[0055] The term “highly swellable excipient” as used herein means superdisintegrants known in the art that swell to a significant extent in water, as well as pharmaceutically acceptable excipients that have a degree of swelling comparable to superdisintegrants.

[0056] The term “moderately swellable excipient” as used herein includes pharmaceutically acceptable excipients that swell in water to an extent less than that of the superdisintegrants. Preferably, these are hydrogel polymers that are known in the art to have a swelling capacity more than other hydrogel polymers known in the art to imbibe water to form gels without significant swelling.

[0057] The term “pH-dependent polymer” as used herein means a polymer that is insoluble in acidic gastric fluids, but is soluble at a higher pH. It may be soluble at pH of fluids in specific parts of the intestine in order to activate the mechanism for reliable removal of the coating from the preselected

example, it may be soluble in the colonic pH in order to deliver the active ingredient to the colon.

[0058] The oral drug delivery system of the present invention is designed such that the coating is removed fully or partially from a preselected surface or surfaces upon contact with an aqueous environment and not removed from at least one of the surfaces. The partial removal of the coating may be affected by several means and the design features enabling the same may be features of the coating or the core, or both, operating cooperatively. For example, the system may be designed such that the coating is soluble or dissolved after it is emptied from the stomach (acidic environment) into the intestine having a relatively higher pH, from one surface of the system, but not dissolved from the other surfaces of the system, thus becoming partially removed from the system. Herein, the coating on the preselected surface can be rendered soluble by inclusion of a composition in the immediate vicinity of the preselected surface, which composition contains agents capable of rendering soluble the coating on the preselected surface. Alternatively, the oral drug delivery system may be designed such that the coating is a defective coating and is ruptured and removed fully or partially from one or more preselected surfaces of the system upon contact with intestinal fluids. As used herein the term "defective coating" refers to coatings that are susceptible to rupture due to a weakness. The defective coating on the preselected surface may be made by creating a weakness in the coating by mechanical, chemical or electrical means, or by radiation, or by designing a brittle coating, or a thin coating, or a brittle and thin coating on the preselected surface or surfaces. The defect may also be instantly created on the preselected surface by leaching of components of the coating upon contact with the aqueous environment. The defect may be in the form of an apparent fault such as an indent or a tear or a cut or an etching, which beginning from the outer surface of the coating may penetrate only partially through the coating. The core may be designed with a swellable or a reactive composition in the vicinity of the preselected surface. In preferred embodiments of the present invention, the core is swellable, and the coating is impermeable to the active ingredient. In the present invention, the coating surrounding the core is impermeable to water and the active ingredient in gastric fluids, but is permeable to intestinal fluids. Upon emptying from the acidic environment the pH-dependent polymer dissolves at a specific location in the intestine. The dissolution of the pH-dependent polymer renders the coating permeable to water and therefore, water permeates into the core. In one embodiment, the core comprises a swellable composition in the immediate vicinity of one or more preselected surfaces. The swellable composition comprises swelling agents that upon imbibing water from the external environment swell, causing the coating to be removed from the preselected surface(s). In another embodiment, the core comprises a reactive composition comprising ingredients in the immediate vicinity to dissolve or disintegrate or weaken the neighboring coating.

[0059] Active ingredients that may be used in the pharmaceutical composition of the present invention may be selected from the following, viz. alcohol abuse preparations, drugs used for Alzheimer's disease, anesthetics, acromegaly agents, analgesics, antiasthmatics, anticancer agents, anticoagulants and antithrombotic agents, anticonvulsants, antidiabetics, antiemetics, antiglaucoma, antihistamines, anti-infective agents, antiparkinsons, antiplatelet agents, antirheumatic

sives, carbonic anhydrase inhibitors, cardiovascular agents, cholinesterase inhibitors, treatment of CNS disorders, CNS stimulants, contraceptives, cystic fibrosis management, dopamine receptor agonists, endometriosis management, erectile dysfunction therapy, fertility agents, gastrointestinal agents, immunomodulators and immunosuppressives, memory enhancers, migraine preparations, muscle relaxants, nucleoside analogues, osteoporosis management, parasympathomimetics, prostaglandins, psychotherapeutic agents, sedatives, hypnotics and tranquilizers, drugs used for skin ailments, steroids and hormones. Particularly, preferred active ingredients for use in the present invention are those that are useful as antidepressant agents.

[0060] Antidepressants are agents that are used to treat mental depression and manic-depressive disorders. There are several groups of antidepressants. The tricyclic and related antidepressants and the monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) have been joined by the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (typified by fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline), the reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), and more recently by the serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) (typified by venlafaxine). In addition there is a range of other compounds not usually categorized into groups that play an important role in the treatment of the various depressive disorders; drugs such as bupropion. Amongst these, drugs such as fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, venlafaxine and bupropion are prescribed more commonly and have achieved huge commercial success.

[0061] The most common disadvantage with immediate release or conventional dosage forms of antidepressant agents is side effects such as nausea and vomiting, which are peak related, and which lead to patient non-compliance. Hence, there is a need for a controlled release dosage form of antidepressant agents that provides the therapeutic blood plasma levels required for the treatment of depression and other related indications, over a period of 24 hours, while significantly reducing the side effects associated therewith. Controlled release once-daily formulations of antidepressant agents would therefore be expected to have an advantage in that peak levels would be lowered and therefore, the peak-related effects are lowered. It is also known that side effects caused by active agents, such as nausea and vomiting, can be avoided/reduced if the active agent release can be delayed such that release, and therefore, absorption from the gastric milieu is avoided.

[0062] Paroxetine is a selective serotonin reuptake inhibitor indicated in the treatment of depression, obsessive compulsive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder and post-traumatic stress disorder. Paroxetine exerts its action by potentiation of serotonergic activity in the central nervous system resulting from inhibition of neuronal uptake of serotonin. It is a potent and highly selective inhibitor of neuronal serotonin reuptake. Paroxetine is commercially available as Paxil® conventional immediate release tablets, and as Paxil® CR controlled release tablets.

[0063] Venlafaxine is a potent inhibitor of neuronal serotonin and norepinephrine reuptake, and is indicated for the treatment of major depressive disorder. Venlafaxine is commercially available in the United States of America as immediate release tablets under the brand name Effexor®, and as extended release preparation under the brand name Effexor® XR. The initial starting dose of venlafaxine is 75 mg/day,

tolerability and the need for further clinical effect, the dose may be increased to 150 mg/day. If there is a further need, it may be increased to 225 mg/day. When increasing the dose, increments of up to 75 mg/day are made at intervals of four days or more. Thus, a gradual upward dosage titration period of 2 weeks or more may be required to reach the optimum dosing regimen, in order to avoid discontinuation due to treatment emergent side effects such as nausea and vomiting. The use of conventional immediate release dosage forms of venlafaxine hydrochloride cause an immediate release of the drug upon oral administration, thereby leading to a rapid increase in plasma levels of venlafaxine and its active metabolite, with peak plasma concentrations being achieved at 2 hours and 4 hours, respectively. The elimination half-life of venlafaxine and its active metabolite is 5 hours and 11 hours, respectively. This leads to a sub-therapeutic plasma venlafaxine level at around 12 hours after oral administration of the conventional immediate release dosage form, thus requiring the administration of an additional dose.

[0064] U.S. Pat. No. 6,440,457 claims a method for administering a drug to the gastrointestinal tract of a human comprising venlafaxine in a controlled or sustained release dosage form, wherein the dosage form provides the drug over an extended period of time in a therapeutically responsive dose to produce antidepressant therapy.

[0065] U.S. Pat. No. 6,274,171 claims an extended release formulation of venlafaxine hydrochloride comprising a pharmaceutically acceptable capsule containing spheroids comprised of from about 6% to about 40% venlafaxine hydrochloride by weight, about 50% to about 94% microcrystalline cellulose, NF, by weight, and optionally from about 0.25% to about 1% by weight of hydroxypropyl methylcellulose, USP, wherein the spheroids are coated with a film coating composition comprised of ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. This patent relates to the commercially available controlled release formulations of venlafaxine commercially marketed under the tradename Effexor®.

[0066] U.S. Pat. Nos. 6,403,120 and 6,419,958 relate to methods for providing therapeutic blood plasma concentration of venlafaxine over a twenty-four hour period with diminished incidence of nausea and emesis, which comprises administering orally to a patient in need thereof. However, in reported clinical studies, data does not indicate a significant benefit in reduction in incidence of nausea and vomiting. We have found that the system provides a high peak plasma level of venlafaxine at about 6-7 hours. There is therefore still a need to provide a controlled drug delivery system that provides plasma levels of venlafaxine over 24 hours that are therapeutically effective, and significantly reduce the treatment-emergent nausea and vomiting.

[0067] Embodiments of the present invention provide an oral drug delivery system comprising—

[0068] a. a core comprising an active ingredient composition comprising therapeutically effective amount of at least one active ingredient and pharmaceutically acceptable excipients, and

[0069] b. a coating surrounding the core, said coating comprising a water-insoluble polymer and a pH-dependent polymer,

wherein the oral drug delivery system has at least two surfaces and is designed in a manner such that after a predetermined delay, the coating is removed fully or partially from one of the surfaces when the oral drug delivery system contacts intesti-

the surface different from the one having the least surface area. The oral drug delivery systems of the present invention provide benefit over prior art systems which do not provide a flexibility in choice of the surface from which the coating can be removed, and generally expose the surface with the lower surface area.

[0070] Another embodiment of the present invention provides an oral drug delivery system comprising —

[0071] a. a core composition comprising (i) an active ingredient composition comprising therapeutically effective amount of at least one active ingredient and pharmaceutically acceptable excipients, (ii) a swellable composition located in the immediate vicinity of one or more preselected surfaces, comprising a swelling agent selected from a swellable excipient, gas generating agents and mixtures thereof, and optionally wicking agents and/or osmogents, and

[0072] b. a coating surrounding the core, said coating comprising a water-insoluble polymer and a pH-dependent polymer,

wherein the coating is impermeable to water and the active ingredient in gastric fluids, but is permeable to water in the intestinal fluids, whereby upon gastric emptying the system imbibes water and the swellable composition swells to remove the coating on the preselected surface(s).

[0073] In one embodiment of the present invention, the active ingredient composition is a swellable composition comprising therapeutically effective amount of at least one active ingredient and a swelling agent. In another embodiment of the present invention, the core comprises active ingredient composition and swellable composition, which may be present as one or more layers. The active ingredient present in these layers may be the same or different.

[0074] The swellable composition used in oral drug delivery system of the present invention comprises a swellable agent that may be selected from a group comprising a swellable excipient, a gas generating agent and mixtures thereof. The swelling agent is generally used in an amount ranging from about 0.5% to about 99.9% by weight of the swellable composition, preferably from about 80% to about 99% by weight of the swellable composition. The swellable excipient that may be used may be a highly swellable excipient selected from vinylpyrrolidone polymers such as crospovidone; cellulose and cellulose derivatives such as crosslinked carboxyalkylcelluloses and their alkali salts; starch and starch derivatives, such as sodium starch glycolate, resins and mixtures thereof. The highly swellable excipient is preferably used in an amount ranging from about 2% to about 35% by weight of the swellable composition. The swellable excipient that may be used may be a moderately swellable excipient and may be used in an amount ranging from about 5% to about 70% by weight of the swellable composition, preferably about 50% to about 70% by weight of the swellable composition. Gas generating agents that may be used in the present invention include carbonates such as calcium carbonate, bicarbonates such as sodium or potassium bicarbonate, sulfites such as sodium sulfite, sodium bisulfite, or sodium metabisulfite, and the like. These salts may be used alone or in combination with an acid source as a gas generating couple. The acid source may be an edible organic acid, a salt of an edible organic acid, acidic components such as acrylate polymers, or mixtures thereof. Examples of organic

acid, tartaric acid, fumaric acid, maleic acid, ascorbic acid, glutamic acid, and their salts, and mixtures thereof.

[0075] The swellable composition may further comprise a wicking agent in an amount ranging from about 0.5% to about 90% by weight of the swellable composition. Examples of wicking agents that may be used include, but are not limited to, silicified microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, kaolin, titanium dioxide, fumed silicon dioxide, alumina, niacinamide, sodium lauryl sulfate, low molecular weight polyvinylpyrrolidone, m-pyrol, bentonite, magnesium aluminum silicate, polyester, polyethylene. Preferably, the wicking agents used in the pharmaceutical composition of the present invention include cellulose and cellulose derivatives such as silicified microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, and mixtures thereof. In one embodiment of the present invention, the wicking agent used in a mixture of silicified microcrystalline cellulose and colloidal silicon dioxide, preferably in an amount of about 95% by weight of the swellable composition. The silicified microcrystalline cellulose that is preferred is commercially available under the tradename Prosolv®, having 2% w/w colloidal silicon dioxide and typical particle size in the range of 20-200 µm. Preferably, Prosolv® SMCC 90 having a particle size of 90 µm is used in an amount of about 80% to about 90% by weight of the swellable composition.

[0076] The swellable composition may also comprise osmogens in an amount ranging from about 0.5% to about 10% by weight of the swellable composition. Examples of osmogens that may be used include, but are not limited to, inorganic salts such as magnesium chloride or magnesium sulfate, lithium, sodium or potassium chloride, lithium, sodium or potassium hydrogen phosphate, lithium, sodium or potassium dihydrogen phosphate, salts of organic acids such as sodium or potassium acetate, magnesium succinate, sodium benzoate, sodium citrate or sodium ascorbate; carbohydrates such as mannitol, sorbitol, arabinose, ribose, xylose, glucose, fructose, mannose, galactose, sucrose, maltose, lactose, raffinose; water-soluble amino acids such as glycine, leucine, alanine, or methionine; urea and the like; osmopolymers selected from the group consisting of poly(hydroxyalkyl methacrylate) having a molecular weight of 20,000 to 5,000,000; poly(vinylpyrrolidone) having a molecular weight of about 10,000 to 360,000; poly(vinyl alcohol) having a low acetate content and lightly crosslinked with glyoxal, formaldehyde, glutaraldehyde and having a degree of polymerization from 2,000 to 30,000; poly(ethylene oxide) having a molecular weight from 10,000 to 7,800,000; acidic carboxy polymers known as carboxypolymethylene or as carboxyvinyl polymers, a polymer consisting of acrylic acid lightly cross-linked with polyallylsucrose and sold under the trademark Carbopol®, acidic carboxy polymer having a molecular weight of 200,000 to 6,000,000, including sodium acidic carboxyvinyl hydrogel and potassium acidic carboxyvinyl hydrogel; Cyanamer® polyacrylamide; and the like, and mixtures thereof.

[0077] In one embodiment of the present invention, the partial removal of the coating may be affected by including in the swellable composition gas generating agents as the swelling agents. The core of such an embodiment comprises the active ingredient composition and a swellable composition comprising the gas generating agents. The core is coated with a coating composition comprising a water-insoluble polymer and a pH-dependent polymer. A predetermined delay in

system is achieved due to presence of the pH-dependent polymer in the coating, which polymer dissolves only after the system empties from the stomach. The alkaline environment of the intestine causes the pH-dependent polymer to dissolve rendering the coating permeable to water. Thus, the fluid from the external environment enters the system, and the gas generating agents present in the core release gas, generating pressure that causes the coating to be removed partially from a preselected surface. The preselected surface is that surface of the system that bears the swellable composition in its immediate vicinity. Preferably, the swellable composition may comprise a mixture of swellable excipients and gas generating agents, the mixture being obtained using types and amounts of components selected as described herein below and in examples that follow.

[0078] The active ingredient composition of the oral drug delivery system of the present invention may be designed to provide controlled release of the active ingredient contained therein. The release-controlling excipients that may be used in the active ingredient composition of the present invention to provide the controlled release of the active ingredient may be selected from hydrophilic polymers such as methyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl methylcellulose, carboxymethylcellulose and sodium carboxymethylcellulose; hydrophobic compounds such as ethyl cellulose, glycerol palmitostearate, beeswax, glycowax, castor wax, carnauba wax, glycerol monostearate, stearyl alcohol, glycerol behenic acid ester, cetyl alcohol, natural and synthetic glycerides, waxes, fatty acids, hydrophobic polyacrylamide derivatives, hydrophobic methacrylic acid derivatives; vinyl pyrrolidone polymers such as polyvinylpyrrolidone and copolymers of vinyl pyrrolidone and vinyl acetate; alkylene oxide homopolymers; gums of plant, animal, mineral or synthetic origin; and mixtures thereof. The active ingredient composition may comprise one or more of the release controlling excipients mentioned above in an amount ranging from about 2% to about 90% by weight of the core. In preferred embodiments of the present invention, the active ingredient is an antidepressant agent, preferably venlafaxine or paroxetine, and the release controlling excipient is selected from high viscosity grades of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), polyethylene oxide homopolymers, hydroxypropyl cellulose (HPC) and mixtures thereof. Preferably, the release controlling excipient is HPMC, wherein 2% w/v solution of the HPMC has a viscosity in the range of 3000 mPaS to 120,000 mPaS. The high viscosity release controlling excipient is preferably used in an amount ranging from about 10% to about 50% by weight of the active ingredient composition, more preferably from about 20% to about 30% by weight of the active ingredient composition.

[0079] The coating used in the oral drug delivery system of the present invention is designed to obtain the desired release profile of the active ingredient, while providing a predetermined delay in release of the active ingredient. Thus, the coating comprises a water-insoluble polymer, a pH-dependent polymer and other pharmaceutically acceptable excipients. The pH-dependent polymer dissolves in the alkaline conditions of the intestine, i.e. when the oral drug delivery system is emptied from the stomach. The system does not release any active ingredient while it is passing through the stomach. Upon reaching the intestine, the pH-dependent polymer dissolves so that fluid from the external environment

the fluid and swells to exert pressure on the coating, causing it to be removed on the side that has the swellable composition. Thus, a defined and controlled area is made available for release of the active ingredient.

[0080] The water-insoluble agents that may be used in the coating composition of the present invention to provide an active ingredient impermeable coating include, but are not limited to, cellulose derivatives such as cellulose acetate, ethyl cellulose and the like, pH-independent acrylates such as Eudragit RS, Eudragit RL and the like. Examples of pH-dependent polymers that may be used in the coating composition of the present invention include, but are not limited to, polymethacrylates such as poly(methacrylic acid, methylmethacrylate) 1:1, poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1, poly(methacrylic acid, methylmethacrylate) 1:2, and the like.

[0081] In one preferred embodiment of the present invention, a mixture of a water-insoluble polymer and a pH-dependent polymer is used to obtain the coating. For example, a mixture of ethyl cellulose and Acryl-EZE® (methacrylic acid copolymer type C), may be used to obtain the coating. The oral drug delivery system may be coated to a weight gain in the range of about 2% to about 15% by weight of the core. The pH-dependent polymer is used in an amount such that the active ingredient is released after a predetermined delay, i.e. after the system is emptied from the stomach. The ratio of the water-insoluble polymer to the pH-dependent polymer in the coating composition ranges from about 1:1 to about 10:1, depending upon the nature of the active ingredient used and depending upon the release profile desired. The amount of coating deposited on the core will also depend on this ratio.

[0082] In one embodiment of the present invention, the swellable composition is present as an in-lay tablet in a core comprising the active ingredient composition. The core with the in-lay tablet is coated with a coating comprising a water-insoluble polymer and a pH-dependent polymer. When the system is emptied from the stomach, the pH-dependent polymer dissolves and thereby allows water to enter the system. The swellable composition then swells to exert pressure and removes the coat, thereby exposing a surface area equivalent to the surface area of the in-lay portion. The active ingredient is then released from the exposed surface. Alternatively, the in-lay tablet comprises a reactive composition that interacts with the water-insoluble polymer in the coating in its immediate vicinity to dissolve or erode the same. For example, the water-insoluble polymer may be ethylcellulose containing not less than 46.5% ethoxy groups and the reactive composition may be a composition that liberates excipients that dissolve or erode the ethylcellulose. These compositions, for example, may comprise ethanol microencapsulated in a suitable water-soluble polymer, which dissolves upon contact with water to release the ethanol.

[0083] In another embodiment of the present invention, the core is compressed into a bilayer tablet; the first layer comprising the active ingredient composition having uninterrupted plain surfaces surrounded by coating or the second layer; and the second layer comprising the swellable composition having at least one surface interrupted by at least one depression or cavity. The pH-dependent polymer present in the coating dissolves upon contacting the intestinal fluids, and the water entering the system causes the coating to be removed from the surface having the depression or cavity.

[0084] The oral drug delivery system of the present invention may be obtained by processes conventional to the phar-

a single layer compressed tablet comprising the active ingredient composition and the swellable composition (or the reactive composition), (ii) a tablet comprising laminar layers of the active ingredient composition and the swellable composition (or the reactive composition), or (iii) an in-lay tablet wherein the active ingredient composition is compressed with the swellable composition (or the reactive core composition) in a manner such that the swellable composition forms an in-lay. The active ingredient composition and the swellable composition (or the reactive composition) may be obtained by processes such as wet granulation or dry granulation (typified by slugging, roller compaction), using conventional techniques. These two compositions may then be mixed and compressed to obtain a single-layered core, or may be compressed to obtain a layered tablet with the two compositions forming the two layers, or may be compressed to form an in-lay tablet. Compression is carried out by techniques known to a person skilled in the pharmaceutical art. Coating of the core with the suitable coating is then carried out by conventional processes. The coating composition may be obtained by dissolving or suspending the components in a suitable solvent system.

[0085] The examples that follow do not limit the scope of the invention and are merely used as illustrations.

EXAMPLE 1

[0086] Oral drug delivery system comprising paroxetine hydrochloride was obtained as per the present invention, as detailed in Table 1 below.

TABLE 1

Ingredients	Quantity	
	mg/tablet	% w/w
First layer		
Paroxetine hydrochloride hemihydrate (equivalent to Paroxetine base 37.5 mg)	42.66	24.38
Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, Methocel K100LV)	40.00	22.86
Polyvinylpyrrolidone (Povidone K-30)	10.00	5.71
Lactose monohydrate	52.31	29.91
Silicified microcrystalline cellulose (Prosolv SMCC)	27.00	15.43
Colloidal silicon dioxide	1.00	0.57
Magnesium stearate	2.00	1.14
Second layer		
Silicified microcrystalline cellulose (Prosolv SMCC)	84.8	84.8
Crospovidone	10.0	10.0
Colloidal silicon dioxide	2.5	2.5
Sodium lauryl sulfate	1.0	1.0
Color (FD&C blue lake no 1)	0.4	0.4
Magnesium stearate	1.05	1.05
Talc	0.25	0.25
Coating		
Aquacoat ECD 30 solids (aqueous ethyl cellulose dispersion)	21.34	Coated to a weight gain of about 12% by weight of the bilayered core
Acryl eze white 9318509	11.75	
Dibutyl sebacate	1.60	
Triethyl citrate	0.64	

[0087] Paroxetine hydrochloride hemihydrate, HPMC, lactose monohydrate and povidone K-30 were passed through ASTM (American Society for Testing and Materials) sieve #40 and mixed suitably. The mixture thus obtained was

granules obtained were dried to a moisture content of about 1-2%. The dried granules were milled suitably and lubricated with a mixture of Prosolv SMCC 90, colloidal silicon dioxide and magnesium stearate, to obtain the blend for the first layer.

[0088] Silicified microcrystalline cellulose, crospovidone, sodium lauryl sulfate and a suitable color were passed through ASTM sieve #40 and mixed suitably. The blend so obtained was lubricated with a mixture of colloidal silicon dioxide, talc and magnesium stearate (previously passed through ASTM sieve #60).

[0089] The above two preparations were compressed to obtain bilayer tablets, which were coated with an aqueous dispersion containing ethyl cellulose, Acryl-Eze, dibutyl sebacate and triethyl citrate to a weight gain of about 12% by weight of the core.

[0090] The tablets thus obtained were subjected to dissolution testing using United States Pharmacopoeia dissolution apparatus, type I, using 900 ml of pH 6.8 phosphate buffer as the dissolution medium, at 100 rpm. The results of the dissolution test are recorded in Table 2 below.

TABLE 2

Time (hours)	Percent drug released
1	5
2	13
4	31
6	56
8	83
10	94
12	94

[0091] The release from the controlled release layer of the system was zero-order, i.e. linear over time (regression coefficient r^2 being 0.9895).

[0092] The composition has a core in the form of a bilayered tablet with a colored layer comprising the swellable composition, a colorless layer comprising the active ingredient composition, and a colorless coating surrounding the core. Thus, the finished product clearly shows the presence or absence of the active ingredient composition—i.e. even if the two layers in the core were to separate during processing or other operations, the absence of any of the layers would be visible to the naked eye and such a tablet would be easy to discard. This is a clear advantage over prior art products, such as those obtained by the '177 patent, wherein separation or loss of any of the layers would not be known and there is a risk of the patient consuming only the barrier layer composition (no active ingredient would be administered at all in such a case), or only the deposit core composition (absence of the barrier layer would affect the release profile of the active ingredient and thereby affect the patient.)

EXAMPLE 2

[0093] Paroxetine controlled release compositions were prepared similar to example 1, except that the coating amount was varied to study the effect of coating percent on release of paroxetine or its pharmaceutically acceptable salt. Bilayered cores similar to those in example 1 were coated with a coating composition similar to that in example 1, but were coated to a different weight gain. The tablets so obtained were subjected to dissolution test to determine the time required for the coating to rupture on the side of the second layer, i.e. the

[0094] The tablets were initially placed in 0.1N hydrochloric acid for 2 hours. None of the tablets ruptured or opened during this time. This indicates that the coating has sufficient acid resistance and would provide release of the paroxetine hydrochloride only after reaching the intestine, where the pH is alkaline.

[0095] The tablets were then placed in pH 6.8 phosphate buffer and observed for rupture or opening, i.e. the time required for the coating to rupture on the side of the swellable layer and provide a defined surface area for release of the active ingredient. The results are recorded in Table 3 below.

TABLE 3

Weight gain upon coating	Opening time
About 8% by weight of core	7-9 minutes
About 10% by weight of core	11-19 minutes
About 12% by weight of core	21-28 minutes

[0096] The coating composition can thus be coated to different weight gain to delay release of the active ingredient.

EXAMPLE 3

[0097] An oral controlled drug delivery system of venlafaxine was obtained as per Table 4 below.

TABLE 4

Ingredients		Quantity (mg/tablet)
First layer		
Venlafaxine hydrochloride (equivalent to 37.5 mg of venlafaxine base)		42.44
Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K4M)		12.00
Polyvinylpyrrolidone (PVP K-30)		10.00
Lactose monohydrate impalpable		30.06
Eudragit L-100/55		20.00
Magnesium stearate		0.75
Talc		0.75
Second layer		
Silicified microcrystalline cellulose (Prosolv SMCC 90)		84.80
Crospovidone		10.00
Colloidal silicon dioxide		2.50
Sodium lauryl sulfate		1.00
Color		0.40
Magnesium stearate		1.05
Talc		0.25
Coating		
Aquacoat ECD 30 solids (aqueous ethyl cellulose dispersion)	21.34	Coated to a weight gain of about 12% by weight of the bilayered core
Acryl eze white 9318509	11.75	
Dibutyl sebacate	1.60	
Triethyl citrate	0.64	

[0098] Venlafaxine hydrochloride, HPMC, PVP K-30, lactose monohydrate and a part of Eudragit was mixed and granulated with purified water. The granules were dried, milled and lubricated with a mixture comprising magnesium stearate, talc and the remaining part of Eudragit.

[0099] Prosolv SMCC 90, colloidal silicon dioxide, crospovidone, sodium lauryl sulfate. Color, magnesium stearate and talc were mixed to obtain a blend. This was then compressed with the venlafaxine granules to obtain a bilay-

comprising ethyl cellulose and acryl eze to a weight gain of about 12% by weight of the core.

[0100] The tablets so obtained were subjected to dissolution testing using 900 ml of pH 6.8 phosphate buffer in United States Pharmacopoeia dissolution apparatus, type II, at a speed of 100 rpm. The results are recorded in Table 5 below,

TABLE 5

Time (hours)	% venlafaxine released
0	0
1	9
2	16
4	36
6	59
8	77
10	87
12	93
16	100

[0101] While the invention has been described by reference to specific embodiments, this was done for purposes of illustration only and should not be construed to limit the spirit or the scope of the invention.

- 1. An oral drug delivery system comprising:
a core comprising an active ingredient composition comprising therapeutically effective amount of at least one active ingredient and a pharmaceutically acceptable excipient and a composition selected from a swellable composition and a reactive composition located in an immediate vicinity of one or more preselected surfaces, and
a coating surrounding the core, said coating comprising a water-insoluble polymer and a pH-dependent polymer, wherein the coating is reliably removed fully or partially from one or more of the preselected surfaces upon contact with intestinal fluids after a predetermined delay but not removed from at least one of the surfaces.
- 2. (canceled)
- 3. An oral drug delivery system as claimed in claim 1 wherein the coating on selected surface or surfaces of the tablet is selected from defective coatings and reactive coatings.
- 4. An oral drug delivery system as claimed in claim 1, wherein the active ingredient is an antidepressant agent.
- 5. An oral drug delivery system as claimed in claim 1, wherein the ratio of water-insoluble polymer to the pH-dependent polymer ranges from about 1:1 to about 10:1 by weight of the coating composition.
- 6. An oral drug delivery system as claimed in claim 5, wherein the system is coated to a weight gain of about 8% to about 15% by weight of the core.
- 7. An oral drug delivery system as claimed in claim 1, wherein the water-insoluble polymer is ethyl cellulose and the pH-dependent polymer is methacrylic acid copolymer.
- 8. An oral drug delivery system as claimed in claim 1, wherein the active ingredient composition is present as one or more layers and the swellable composition is present as one or more layers.
- 9. An oral drug delivery system as claimed in claim 8, wherein the active ingredient present in the different layers may be the same or different.
- 10. An oral drug delivery system as claimed in claim 1,

sition comprising therapeutically effective amount of an active ingredient and a release controlling excipient.

- 11. An oral drug delivery system as claimed in claim 10, wherein the release controlling excipient is selected from the group comprising high viscosity grades of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), polyethylene oxide homopolymers, hydroxypropyl cellulose (HPC) and mixtures thereof.
- 12. An oral drug delivery system as claimed in claim 11, wherein the release controlling excipient is used in an amount ranging from about 10% to about 50% by weight of the active ingredient composition.
- 13. An oral drug delivery system as claimed in claim 8, wherein the system further comprises a second active ingredient composition containing the same active ingredient as the active ingredient composition, wherein said second active ingredient composition is a controlled release composition, and wherein the active ingredient composition is a rapid releasing composition.
- 14. An oral drug delivery system as claimed in claim 1, wherein the swellable composition comprises a swelling agent.
- 15. An oral drug delivery system as claimed in claim 14, wherein the swelling agent is selected from the group comprising a swellable excipient, a gas generating agent and mixtures thereof.
- 16. An oral drug delivery system as claimed in claim 1, wherein the swellable composition comprises wicking agents.
- 17. An oral drug delivery system as claimed in claim 1, wherein the swellable composition comprises osmogens.
- 18. An oral drug delivery system comprising:
a core comprising an active ingredient composition comprising at least one active ingredient and a pharmaceutically acceptable excipient and a composition selected from a swellable and a reactive composition in form of an in-lay tablet located in an immediate vicinity of a preselected surface from which the coating is desired to be partially removed, and
a coating surrounding the core, said coating comprising a water-insoluble polymer and a pH-dependent polymer, wherein the coating is reliably removed partially from the preselected surfaces upon contact with intestinal fluids after a predetermined delay.
- 19. An oral drug delivery system comprising:
a core composition comprising (i) an active ingredient composition comprising therapeutically effective amount of at least one active ingredient and pharmaceutically acceptable excipients, (ii) a swellable composition located in the immediate vicinity of one or more preselected surfaces, comprising a swelling agent selected from a swellable excipient, gas generating agents and mixtures thereof, and
a coating surrounding the core, said coating comprising a water-insoluble polymer and a pH-dependent polymer, wherein the coating is impermeable to water and the active ingredient in gastric fluids, but is permeable to water in the intestinal fluids, whereby upon gastric emptying the system imbibes water and the swellable composition swells to rupture the coating on the preselected surface or surfaces.
- 20. An oral drug delivery system as claimed in claim 4,

comprising venlafaxine, paroxetine, fluvoxamine, sertraline, bupropion and their pharmaceutically acceptable salts.

21. The drug delivery system of claim 19 wherein the core comprises wicking agents.

22. The drug delivery system of claim 19 wherein the core comprises osmogens

* * * * *



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. 11 161.975, titulada "FORMA FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA", cuyo titular es **DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC.** 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.

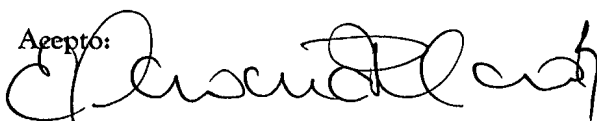
De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

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



***** Pag. 1
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
06*****

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

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

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

RECEIVED 11/08/2012 11:00:16

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

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



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

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

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

C E R T I F I C A

Dirección Comercial:

CL 80 No 78 B - 201 en Barranquilla.

Dirección Electrónica:

jcelis@procaps.com.co

Telefono: 3719278.

Dirección Judicial:

CL 80 No 78 B - 201 en Barranquilla.

Dirección Electrónica:

jcelis@procaps.com.co

Telefono: 3719278.

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

***** 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.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

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

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

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



***** 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:

Cargos/Nombres

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 2ª de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo,-----
y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----
3.507, Consta que RUBÉN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, -----
obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y -----
Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organo 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 cuantía, para lo cual las apoderadas deben
aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal
de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o
compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por
las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo
ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin -----
representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ----
confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se
determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para
que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías
y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS
MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día
que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NAKA

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



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

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

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

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

C E R T I F I C A

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

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 10 de Junio de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 13 de Julio de 2010 bajo el Nro 4,228 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN 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,-----
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 *****



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 -----

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 *****



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

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

GRUPO A -----

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

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

2. Javier Otero Arteaga -----

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

3. Gethel Moreno Romero -----

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

GRUPO B -----

Marcela carvajalino Pagano -----

C.C. 22.579.748 -----

Walter Tanaka Tatekawa -----

C.C. 16.251.923 -----

Alain Cortesi Brunner -----

Cedula Extranjeria 215404 -----

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

C E R T I F I C A

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

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

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

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

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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



***** 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, reemplazarán 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, reemplazarán 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 Grupsd 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 BELTRAN ESTUPIÑAN C.C. (No. 7.952.1456, expedida en Bogotá.

DE BARRANQUILLA

C E R T I F I C A

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

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



***** Pag. 10
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
06*****

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

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

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

[Handwritten signature]