

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

50

⑥ ANEXOS

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

⑦

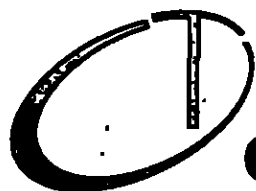
NOMBRE: LUÍS FERNANDO RINCÓN CUELLAR

FIRMA:



C.C. 79.532.186

TP. 113438



Optimum

51
Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 04-095.019

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada "COMPRIMIDO MASTICABLE CON SABOR AGRADABLE".

Solicitante : PFIZER PRODUCTS INC.

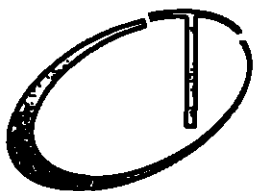
Opositora : PROCAPS S.A.

**Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 546 del 30 de Noviembre de 2004**

Yo, **Luis Fernando Rincón Cuellar**, abogado con tarjeta profesional N° 113438 del consejo superior de la judicatura, en mi condición de apoderado de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la patente de Invención titulada **"COMPRIMIDO MASTICABLE CON SABOR AGRADABLE"**, solicitada por **PFIZER PRODUCTS INC.**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Calle 119 A N° 53-99. Tel. (571) 6 13 34 18 - 6 13 33 74 - Fax. (571) 6 24 47 87
E-mail: negocios@optimum-co.com - www.optimum-co.com
Bogotá Colombia

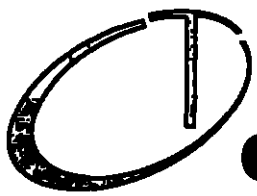


Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada debido a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida atentaría directamente a la comercialización que mi representada pretende con la presentación farmacéutica elaborada con base en la cetirizina. 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 oposición fue presentada en Colombia el 24 de Septiembre de 2004, reivindicando prioridad bajo US60/370086 del 04/04/2002, cuya fecha de inicio en la fase nacional fue el 4 de Octubre de 2004, con publicación internacional N° WO 03/084511 del 16 de Octubre de 2003 y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 546, del 30 de Noviembre de 2004, bajo el numero de publicación NP. 623 (página 383).

2.2. La solicitud colombiana N° 04-095.019 objeto de la presente oposición, comprende según sus cláusulas, se refiere a un comprimido masticable con sabor agradable, que comprende cetirizina o una sal cuya farmacéuticamente aceptable; Un edulcorante; Una combinación de un saborizante de uva y un saborizante de vainilla en una relación de aproximadamente 4:1 a 2:1; Una ciclodextrina, y Uno o más excipientes adicionales, donde dicha sal de cetizina farmacéuticamente aceptable es

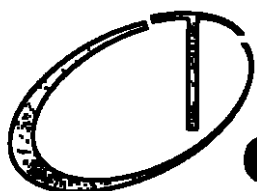


dihidrocloruro de cetirizina, donde además comprende colorantes rojo, azul o púrpura, donde dicha ciclodextrina es beta-ciclodextrina, donde dicha ciclodextrina es beta-ciclodextrina, donde dichos uno o más excipientes adicionales se seleccionan del grupo que comprende estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina modificada con goma guar, croscarmelosa de sodio, manitol, sacarosa y sacarosa dextrinizada, y, donde dicho edulcorante es acesulfamo potásico.

2.3. El artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran el siguiente documento que afecta la novedad de la presente solicitud:

- D1: US2002032217. 2002-03-14.

2.6. Como lo indica en el documento D1, en sudescrición, reivindicaciones y ejemplos, se revela una preparación que involucra composiciones farmacéuticas para la administración oral, que comprende una sustancia activa que pertenece a la familia de los benzidrilpiperazinas sustituido y por lo menos una ciclodextrina. En los ejemplos, particularmente el ejemplo 6 y 7, se revela una formulación para conformar un comprimido masticable con sabor agradable, que comprende dihidrocloruro de cetirizina; Un edulcorante tal como el acesulfamo de potasio; Un saborizante; Una beta-ciclodextrina, y Uno



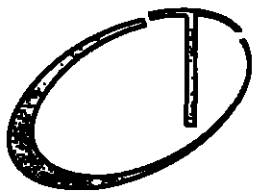
o más excipientes adicionales. Así las cosas, la presentación farmacéutica pretendida en la presente solicitud es igual al comprimido del arte revelado en el documento D1, advirtiendonos que lo que se pretende es conocido en la técnica. Por lo tanto, la presente solicitud a la luz del documento D1, carece del requisito de NOVEDAD en sus cláusulas 1 a 12, dado que lo que pretende ya se encontraba publicado antes de la radicación de la prioridad de la solicitud Colombiana.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 04-095.019 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.8.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."* A la fecha de prioridad, 4 de abril de 2002, ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior el comprimido masticable con sabor agradable con base en D1.

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que*



sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial. La solicitud pretendida no cumple con uno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por consiguiente, si se concede el registro solicitado se induciría al monopolio de un producto que no cumple con los requisitos primordiales exigidos por la mencionada Decisión 486.

2.11. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **"COMPRIMIDO MASTICABLE CON SABOR AGRADABLE"**, solicitada por **PFIZER PRODUCTS INC**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 546 del 30 de Noviembre de 2004, en la página 383, bajo el NP 623.

3. PRUEBAS

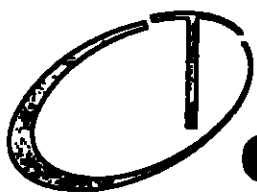
De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto la siguiente:

- D1: US2002032217. 2002-03-14.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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

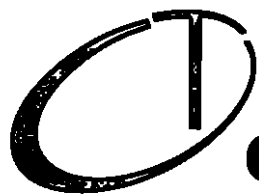


4.2. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente, aquellas referenciadas en el capítulo de pruebas así como los siguientes documentos:

- 5.1. Recibo de pago expedido por el Fondo Especial de esa Superintendencia, en el cual consta que se ha pagado el valor correspondiente a la tasa por tramitación de esta oposición.**
- 5.2. Copia de la oposición para el traslado al solicitante.**
- 5.3. Poder para actuar a nombre de mi representada.**
- 5.4. Documento que acredita la existencia y representación legal de la empresa.**



Optimum

57

**Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior**

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la calle 119ª N° 53-99 de esta ciudad de Bogotá.

Señora Jefe,



LUIS FERNANDO RINCÓN CUELLAR

C.C. 79'532.186 de Bogotá

T.P.A. 113.438 del C.S. de la J.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04095019 00000002 Folios: 22
Fecha (AMD): 2005-02-07 17:25:15
Trámite : 011 PCT-PATENT IP9 FASE NNCI 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 8,948
FECHA : FEBRERO 7 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37689246	27/01/2005	470,000.00
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37689247	27/01/2005	235,000.00
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37689248	27/01/2005	716,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. REMTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	235,000.00
	TOTAL :	\$ 235,000.00

SOM: DOSCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

70



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 **LUIS FERNANDO RINCON CUELLAR**, abogado titulado, identificado como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 113438 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 04-095.019, de título: "**COMPRIMIDO MASTICABLE CON SABOR AGRADABLE**", publicada en la gaceta No. 546 del 30 Noviembre de 2004, numero de publicación 623.

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

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

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 24 días del mes de enero días del mes de enero de 2005.


PROCAPS S.A.

WALTER TANAKA TATEKAWA
C.C. N° 16.251.923 de Palmira
Representante Legal


Acepto

LUIS FERNANDO RINCON CUELLAR
C.C. No. 79.532.186
T.P. 113438

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL

DECRETO 980 DE 1970 - ART. 68

MARIA DEL S. ROMAN DE ARTETA - NOTARIA SEGUNDA DE BARRANQUILLA

CERTIFICA

En B/quilla a los 27 días del mes de ENERO de 2005 Firmaron esta diligencia en su presencia: Walter Tanaka Toledano

Portadores de las cédulas

16251923



Exponen en

y dicen que es cierto el contenido del documento que antecede y esta autenticado con sus firmas

Comparecientes

LA NOTARIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA SEGUNDA DE BARRANQUILLA

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Ante el Notario Once del Circulo de Santa Fe de Bogotá, compareció

MARIA DEL S. ROMAN DE ARTETA

Quien exhibió la C.C. No.

expedida en

T.P.

y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a

Santa Fe de Bogotá, D.C.

07 FEB 2005





***** Pag.01
 CAMARA DE COMERCIO
 DE BARRANQUILLA
 04*****
 CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL
 O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A. -----

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA,

C E R T I F I C A

Que por Escritura Publica Nro. 1190 del 22 de Julio de 1,976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, ----- inscrita en esta Camara de Comercio, el 28 de Julio de 1,976 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 Publica Nro. 1307 del 28 de Junio de 1,979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, ----- inscrita en esta Camara de Comercio, el 23 de Julio de 1,979 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 Publica Nro. 3810 del 31 de Dic/bre de 1,980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, ----- inscrita en esta Camara de Comercio, el 30 de Enero de 1,981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo el razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Publica Nro. 3755 del 10 de Nov/bre de 1,983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, ----- inscrita en esta Camara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1,983 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 Publica Nro. 3615 del 6 de Dic/bre de 1,996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla ----- inscrita en esta Camara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1,996 bajo

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

12

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

PROCAPS S.A. -----

el No. 67,218 del 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 Publica Nro. 3775 del 18 de Dic/bre de 1,996,
otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla -----
inscrita en esta Camara de Comercio, el 23 de Enero de 1,997 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	mm/dd/aaaa	Notaria	No.Ins o Reg	mm/dd/aaaa
39	1/18/1979	Notaria 3a. de Barranquilla	9,452	1/24/1979
992	4/30/1981	Notaria 1a. de Barranquilla	13,112	5/ 6/1981
1,464	8/27/1982	Notaria Unica de Soledad	15,533	9/ 8/1982
2,744	8/18/1983	Notaria Unica de Soledad	17,416	8/26/1983
3,826	7/16/1984	Notaria Unica de Soledad	19,554	7/27/1984
3,835	8/26/1985	Notaria Unica de Soledad	22,230	9/ 4/1985
2,260	9/10/1986	Notaria Unica de Soledad.	24,995	9/15/1986
1,849	7/11/1989	Notaria 2a. de Barranquilla	33,909	7/13/1989
444	2/21/1990	Notaria 2a. de Barranquilla	36,101	3/16/1990
3,090	12/17/1991	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1/28/1992
269	2/ 1/1993	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	2/16/1993
2,342	7/28/1993	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	8/10/1993
3,652	11/ 9/1993	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	11/22/1993
3,615	12/ 6/1996	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	12/20/1996
89	1/16/1997	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1/23/1997
2,070	7/17/1997	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	7/31/1997
2,281	8/ 4/1997	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	8/14/1997
765	4/22/1999	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	4/23/1999
459	2/21/2001	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2/23/2001
2,608	10/ 5/2001	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	11/ 8/2001
1,730	7/29/2004	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	8/26/2004

C E R T I F I C A

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

DENOMINACION O RAZON SOCIAL: -----

PROCAPS S.A. -----

Sigla: PROCAPS -----

DOMICILIO PRINCIPAL: BARRANQUILLA -----

Nit No. 890,106,527-5 -----

MATRICULA MERCANTIL: 24,802 -----

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



***** Pag.02
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

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

PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales
CL 80 # 78B -201
de la ciudad de BARRANQUILLA

C E R T I F I C A

DURACION: El termino de duracion de la sociedad se fijo hasta el
18 de Agosto del ano 2,073. -----

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-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 y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados, d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos, y hospitalarios para la salud humana y animal. e)La compra, venta, exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de g losinas o alimentos para el consumo humano. f) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c). d) y e) antes descritos; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de 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, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, de-

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

X

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

PROCAPS S.A. -----

sarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, 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 o 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 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 Accion
AUTORIZADO:		
\$*****2,000,000,000.00	2,000,000.00	1,000.00
SUSCRITO:		
\$*****1,212,449,000.00	1,212,449.00	1,000.00
PAGADO:		
\$*****1,212,449,000.00	1,212,449.00	1,000.00

C E R T I F I C A

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

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



***** Pag.03
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

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

PROCAPS S.A. -----

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 contrato cuya cuantía 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 día 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 cuantía sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a cient cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para

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

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

PROCAPS S.A. -----

ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un gerente general con su respectivo suplente, quienes tambien ejerceran la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el presidente y el vicepresidente. 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 superior al equivalente en pesos colombianos 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 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. Las demas funciones que les correspondan como representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El gerente lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades.-----

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 116 del 27 de Junio de 1,997, correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla de la sociedad: -----
PROCAPS S.A. -----
cuya parte pertinente se inscribio en esta Camara de Comercio, el 15 de Agosto de 1,997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo,
y por Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2,000, correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla de la sociedad: -----
PROCAPS S.A. -----
cuya parte pertinente se inscribio en esta Camara de Comercio, el 29 de Mayo de 2,000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos: -----

J U N T A D I R E C T I V A

Principales	Suplentes
1. Minski Gontovnik Ruben	Minski Zilberblum Elliot
2. Minski Gontovnik Meyer	Minski Deitel Daniel
3. Minski Gontovnik Jose	Minski Sharon

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 116 del 27 de Junio de 1,997, correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla de la sociedad: -----
PROCAPS S.A. -----
cuya parte pertinente se inscribio en esta Camara de Comercio, el 15 de Agosto de 1,997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos: -----

Cargo	Nombre	Identificacion
-------	--------	----------------

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



***** Pag.04
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

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

PROCAPS S.A. -----

Presidente.	Minski Gontovnik Ruben	C.*****7,463,982=
Suplente del Presidente	Minski Minski Abraham	C.*****802,575=
Vicepresidente	Minski Gontovnik Meyer	C.*****7,461,324=
Suplente del vicepresidente	Minski Gontovnik Jose	C.*****8,671,834=

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1,999, correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla de la sociedad: -----
PROCAPS S.A. -----

cuya parte pertinente se inscribio en esta Camara de Comercio, el 4 de Agosto de 1,999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos: -----

Cargo	Nombre	Identificacion
Revisor Fiscal Ppal.	Vargas Pertuz Ana Isabel	C.****32,696,645=

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2,000, correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla de la sociedad: -----
PROCAPS S.A. -----

cuya parte pertinente se inscribio en esta Camara de Comercio, el 29 de Mayo de 2,000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos: -----

Cargo	Nombre	Identificacion
Suplente del Revisor Fiscal.	Lozada Villareal Milena	C.****32,748,111=

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 11 del 1 de Febrero de 2,001, correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla de la sociedad: -----
PROCAPS S.A. -----

cuya parte pertinente se inscribio en esta Camara de Comercio, el 12 de Febrero de 2,001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos: -----

Cargo	Nombre	Identificacion
Gerente General.	Uribe Ochoa Guillermo Luis	C.****70,073,754=

C E R T I F I C A

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

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

PROCAPS S.A. -----

Que segun Acta No. 406 del 2 de Sep/bre de 2,004, correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla de la sociedad: -----

PROCAPS S.A. -----

cuya parte pertinente se inscribio en esta Camara de Comercio, el 9 de Sep/bre de 2,004 bajo el No.113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos: -----

Cargo	Nombre	Identificacion
Suplente del Gerente.	Tanaka Walter	C.****16,251,923=

C E R T I F I C A

Que por escritura publica No. 2.608 del 5 de Octubre del 2.001, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrita en esta Camara de Comercio el 8 de Noviembre del 2.001, bajo los Nos. 95.771, 2.056, 2.057, 2.058, 2.059, 2.060, 2.061, 2.062 y 2.064 del libro respectivo, se reforma totalmente el articulo 65, contenido en la escritura publica No. 3.705 de Noviembre 6 de 1.998, de la Notaria Segunda del Circuito de Barranquilla, y se constituyen los siguientes Apoderados Generales, quienes tendran las funciones que a continuacion se indican en razon de su cargo en la sociedad: 1.-Se confiere Poder Especial, Amplio y Suficiente a los senores: WALTER TANAKA TATEKAWA, C.C. No. 16.251.923; WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA, C.C. No. 8.715.941, para que cada uno en forma independiente en nombre y representacion de PROCAPS S.A., suscriba todas las declaraciones tributarias, aduaneras y cambiarias a que este obligada la sociedad, asi como para que responda todo tipo de requerimiento o solicitudes de informacion de las autoridades tributarias, aduaneras o cambiarias, en los ordenes Distrital, Departamental y Nacional. 2.-Se confiere Poder Especial, amplio y suficiente, a los siguientes senores que conforman el Grupo A y el Grupo B para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta por la suma de US\$800.000.00 (OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA), liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia que se realice la respectiva transaccion. GUPO A: GUILLERMO LUIS URIBE OCHO C.C. No. 70.073.754, LINO LAZALA SILVA VARGAS C.C. No. 19.260.410, JAIRO MOLINA MEJIA C.C. No. 8.706.380, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO C.C. No. 41.660.293. BRUPO B: WALTER TANAKA TATEKAWA C.C. No. 16.251.923, HENRY CARO DIAZ C.C. No. 19.395.298, CARMEN ALICIA FLOREZ C.C. No. 22.434.044, CARMEN ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS C.C. No. 22.377.540. Para el ejercicio de estas facultades se requerira por lo menos la firma de uno (1) de los apoderados especiales del Grupo A y uno de los apoderados especiales del Grupo B; 3.-Se otorga Poder General, Amplio y Suficiente a la Doctora JOSEFINA MIELES BUELVAS C.C. No. 33.138.497, a la Doctora MARCELA CARVAJALINO PAGANO C.C. No. 22.579.748, y al Doctor DANIEL MORENO VILLALBA, C.C. No. 19.113.210; para que cada uno representen a PROCAPS S.A., ante todo tipo de autoridades administrativas y judiciales, en asuntos de naturaleza cambiaria y fiscal, tales como: Contestar e interponer demandas y requerimientos, com-

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



***** Pag.05
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

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

PROCAPS S.A. -----

parecer en juicios, pedir la practica de pruebas, recibir notificaciones, interponer recursos y ejercer acciones contencioso administrativas y de tutela, transigir, conciliar, recibir en nombre de la sociedad desistir, sustituir y reasumir este mandato. Para la celebracion de cualquier acuerdo conciliatorio o transaccional, judicial o extrajudicial, cualquiera que sea su cuantia, los Apoderados deberan aportar la autorizacion escrita del Representante Legal de la sociedad. Los Apoderados podran presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos y recibir los pagos por devoluciones de impuestos, firmar, notificarse y realizar todo acto necesario para cumplir con el mandato encomendado.-----

C E R T I F I C A

Que segun documento privado de fecha 7 de junio de 2000, inscrito en esta Camara de Comercio el 8 de junio de 2000, bajo el No.1.786 del libro respectivo, consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982 de Barranquilla, actuando como Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A., confiere poder especial, amplio y suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, C.C.No.32.732.070 de Barranquilla, para que en su nombre y representacion de la sociedad suscriba todas declaraciones cambiarlas a que este obligada PROCAPS S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.--

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

10

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

PROCAPS S.A. -----

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

C E R T I F I C A

Que en esta Camara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolucion, liquidacion o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.-----

C E R T I F I C A

Que su ultima Renovacion fue el: 31 de Marzo de 2,004. -----

La informacion sobre embargos de establecimientos se suministra en Certificados de Matricula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

NO CAUSA IMPUESTO DE TIMBRE

EL SECRETARIO
MANUEL JESUS OVIEDO

14;

7

ANEXO 1



US 20020032217A1

(19) **United States**

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

(10) Pub. No.: **US 2002/0032217 A1**
(43) Pub. Date: **Mar. 14, 2002**

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR ORAL ADMINISTRATION, COMPRISING AN ACTIVE SUBSTANCE AND A CYCLODEXTRIN**

(76) **Inventors: DOMENICO FANARA, WANZU (BE); MONIQUE BERWAER, HAM-SUR-HEURE-NAIENNES (BE); PHILIPPE NOLF, BRUXELLES (BE); HENRI VRANCKX, BRUXELLES (BE); MICHEL DELFERS, LINKEBEEK (BE)**

Correspondence Address:
WENDEROTH LIND & PONACK
2033 K STREET NW
SUITE 800
WASHINGTON, DC 20006 (US)

(*) **Notice:** This is a publication of a continued prosecution application (CPA) filed under 37 CFR 1.53(d).

(21) Appl. No.: **09/446,735**

(22) PCT Filed: **Jul. 2, 1998**

(86) PCT No.: **PCT/BE98/00100**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jul. 3, 1997 (BE)..... 9700572

Publication Classification

(51) **Int. Cl.⁷ A61K 31/47; A01N 43/42**

(52) **U.S. Cl. 514/310**

(57) **ABSTRACT**

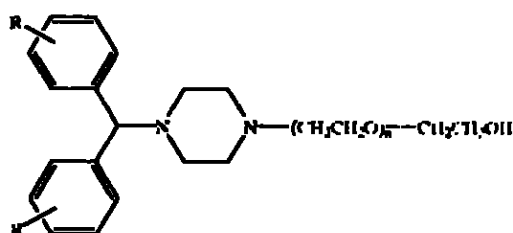
The invention concerns pharmaceutical compositions for oral administration, comprising an active substance belonging to the family of substituted benzhydrylpiperazines and at least a cyclodextrin.

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR ORAL ADMINISTRATION, COMPRISING AN ACTIVE SUBSTANCE AND A CYCLODEXTRIN

[0001] The present invention relates to pharmaceutical compositions for oral administration, comprising an active substance belonging to the substituted benzhydrylpiperazine family and a cyclodextrin.

[0002] Many substances belonging to the substituted benzhydrylpiperazine family are known as being substances which have advantageous pharmacological properties.

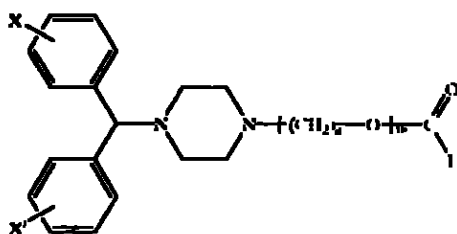
[0003] For example, GB patent 817,231 in the name of the Applicant describes substituted benzhydrylpiperazines corresponding to the general formula



[0004] in which R and R' represent, independently of each other, a hydrogen or halogen atom, or an alkyl or alkoxy group, where R and R' can be in an ortho, meta or para position, and n represents the number 1 or 2, as well as the pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0005] Among these compounds is found, in particular, 2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]-ethoxy]ethanol, also known as hydroxyzine, and the dihydrochloride thereof, which are well known for their antihistaminic and tranquilizing properties.

[0006] Patent EP 58146 in the name of the Applicant describes substituted benzhydrylpiperazines corresponding to the general formula



[0007] in which I represents an —OH or —NH₂ group, X and X', taken individually, represent a hydrogen atom, a halogen atom, a linear or branched C₁ or C₄ alkoxy radical or a trifluoromethyl radical, n is equal to 1 or 2 and m is equal to 1 or 2, as well as the pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0008] Among these compounds, 2-[2-[4-(4-chlorophenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]acetic acid, also known as

cetirizine and the dihydrochloride thereof are well known for their antihistaminic properties.

[0009] Hitherto, the only commercial pharmaceutical compositions for oral administration containing compounds of this type are of conventional type. In the case of film-coated tablets, administration takes place by swallowing by means of the simultaneous absorption of liquid. When the absorption needs to take place without simultaneous absorption of liquid (pre- or postoperative conditions, absence of drinking water, etc.), a conventional mode of administration is unsuitable on account of the extremely bitter taste of these substituted benzhydrylpiperazines.

[0010] Various techniques intended to mask the taste of pharmaceutical substances have been described.

[0011] For example, U.S. Pat. No. 3,558,600 describes a method for masking the bitter taste of antihistaminic agents belonging to the substituted 1-(p-chlorobenzhydryl)piperazine family, which consists in converting the active substance in free base form into the form of its salt with a long-chain alkyl sulfate, for example such as stearyl sulfate.

[0012] Another known method for masking the taste of active principles consists in forming an inclusion complex between the active principle and a cyclodextrin. In this case, the masking of the taste arises from the trapping of the active principle which cannot be released as it passes through the mouth. However, this solution to the problem of masking the taste entails another problem specific to the masking of the taste of orally administered pharmaceutically active substances, namely the problem of the bioavailability and speed of action of the active principle. Specifically, if the association constant of the inclusion complex is too large, there is a risk that the active principle will not be released easily enough to allow good absorption in the gastrointestinal tract. In this case, the expected therapeutic effect cannot be obtained.

[0013] Patent EP 399,902 mentions this twofold problem intrinsic to pharmaceutical compositions for oral administration, namely the masking of taste combined with good bioavailability. That patent describes freeze-dried and porous pharmaceutical forms comprising, besides the conventional excipients and additives for this type of formulation, the active principle and a cyclodextrin, as well as processes for preparing these pharmaceutical forms. Pharmaceutical compositions containing the following active principles are described in the embodiment examples of the invention: ketoprofen, trimipramine methanesulfonate, zopiclone, phenobarbital, vitamin A, lemon essence, pritanine or vitamin D3.

[0014] However, that document does not make it possible to conclude that the masking of taste and the bioavailability of these active principles are indeed obtained in all cases. In the case of pharmaceutical substances belonging to the substituted benzhydrylpiperazine family, this problem is of special importance since, although it is desirable to mask the extremely bitter, unpleasant taste of these active principles, it is also essential that they should be released immediately after administration in order to obtain a rapid and efficient effect.

[0015] The Applicant thus set itself the aim of searching for novel pharmaceutical compositions which allow easier oral administration of pharmaceutical substances belonging

17

to the substituted benzhydrylpiperazine family than is possible with the current compositions, while still ensuring good bioavailability of the active substance.

[0016] We have just discovered novel pharmaceutical forms for oral administration which make it possible both to efficiently mask the taste of substances belonging to the substituted benzhydrylpiperazine family and to obtain good bioavailability of these compounds when they are administered orally, even without liquid being taken simultaneously. In particular, the Applicant set itself the aim of searching for such formulations which are in the form of chewable tablets, dry syrups, granules or sublingual tablets.

[0017] Accordingly, the present invention relates to pharmaceutical compositions for oral administration comprising an active substance belonging to the substituted benzhydrylpiperazine family and at least one cyclodextrin.

[0018] The cyclodextrins which can be used according to the present invention can be chosen from α , β or γ cyclodextrins, or from alkyl or hydroxyalkyl derivatives thereof, such as heptakis(2,6-di- α -methyl)- β -cyclodextrin (commonly abbreviated to DIM β H), randomly methylated β -cyclodextrin (commonly abbreviated to RAME β H) and hydroxypropyl β -cyclodextrin (commonly abbreviated to HP β CD).

[0019] Among the active substances belonging to the substituted benzhydrylpiperazine family which will be mentioned in particular are 2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]acetic acid (cetirizine), 2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)phenyl-methyl]-1-piperazinyl]ethoxy]ethanol (hydroxyzine), 2-[2-[4-[(4-fluorophenyl)methyl]-1-piperazinyl]-ethoxy]acetic acid (efletirizine), 1-[(4-chlorophenyl)-phenylmethyl]-4-[(3-methylphenyl)methyl]piperazine (mexilazine) or 1-[(4-tert-butylphenyl)methyl]-4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazine (bucilazine), the optically active isomers thereof and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0020] The pharmaceutical compositions according to the present invention can be in various orally-administrable forms. In particular, the pharmaceutical compositions according to the present invention can be in the form of dry syrups, chewable tablets, granules or sublingual tablets which are particularly suitable for oral administration without simultaneous absorption of liquid.

[0021] The excipients used are the conventional excipients used for compositions of this type.

[0022] In the case of dry syrups and granules, diluents such as polyols (mannitol, sorbitol, sucrose, etc.) and flavorings can be used, for example.

[0023] In the case of chewable tablets, any conventional excipient which gives good tableting parameters can be used, such as diluents (mannitol, sorbitol, etc.), crumbling agents or swelling agents (polyvinylpyrrolidone, sodium croscarmellose, starches and derivatives, cellulose and derivatives, etc.), lubricants (magnesium stearate, etc.), flow agents (Aerosil 200, etc.) and flavorings.

[0024] In the case of sublingual tablets, the excipients cited above can be used, selecting those which are water-soluble.

[0025] As regards the preparation methods, any common method used by pharmacists for the preparation of compositions of this type can be used.

[0026] If so desired, the complex of the active substance with cyclodextrin can be prepared beforehand, for example by blending the active substance and the cyclodextrin in the presence of water or by preparing an aqueous solution containing the active substance and the cyclodextrin in the desired molar ratio.

[0027] Alternatively, the active substance and the cyclodextrin can be simply mixed together with the other excipients and adjuvants.

[0028] The examples which follow illustrate the present invention without limiting it. In these examples, the parts are expressed on a weight basis.

EXAMPLE 1

[0029] Bitterness test

[0030] Various solutions are prepared by adding β -cyclodextrin to a solution of 2 mg/ml of cetirizine dihydrochloride such that the molar ratio between the β -cyclodextrin and the cetirizine is respectively 0, 0.5, 1.0, 2.0 and 4.0.

[0031] The bitterness of these solutions was tested on a group of 7 individuals. The results of this test are given in Table 1.

TABLE 1					
Bitterness test					
Molar ratio β -CD/cetirizine	0.0	0.5	1.0	2.0	4.0
Absence of bitterness	0	0	0	3	7
Very faintly bitter	0	1	6	4	0
Strongly bitter	7	6	1	0	0

[0032] A reduction in the bitterness of cetirizine dihydrochloride is noted when β -cyclodextrin is added to the cetirizine dihydrochloride solution. This reduction is particularly noticeable when the molar ratio between the β -cyclodextrin and the cetirizine dihydrochloride is between 1.0 and 4.0.

EXAMPLE 2

[0033] Solubility test

[0034] The solubility of hydrophobic molecules in water is increased in the presence of cyclodextrins, as regards both the rate of dissolution and the amount of active substance dissolved. Modification of the solubility in water of a hydrophobic active substance in the presence of cyclodextrin thus constitutes a method commonly used for demonstrating the formation of an inclusion complex (see J. Szejtli, in V. E. Snolen and L. A. Ball, *Controlled Drug Bioavailability*, Vol. 3, Wiley, New York (1985), 365-420).

[0035] Although cetirizine dihydrochloride is very soluble in water at neutral pH, its solubility is much lower when the pH is between 2.5 and 3.5 (solubility of about 1 g/(100 ml)). In this test, the modification of the solubility of cetirizine dihydrochloride in water at pH 3.4 in the presence of β -cyclodextrin was examined, in order to demonstrate the formation of an inclusion complex between cetirizine and β -cyclodextrin.

[0036] Two solutions A and B were prepared. Solution A contained cetirizine dihydrochloride in water at pH 3.4; solution B contained cetirizine dihydrochloride and β -cyclodextrin in a 1:1 molar ratio in water at pH 3.4. These two solutions were stirred at room temperature until thermodynamic equilibrium was reached.

[0037] After stirring, only a very small amount of cetirizine (1 g/100 ml of water) could be dissolved in solution A. On the other hand, solution B allowed 27 g/100 ml of cetirizine to be dissolved in the aqueous phase.

[0038] Moreover, β -cyclodextrin is sparingly soluble in water (1.85 g/100 ml). Its solubility increases gradually as cetirizine dihydrochloride is added, up to a 1:1 β -cyclodextrin/cetirizine molar ratio. At pH 3.4, the solubility of β -cyclodextrin increases by a factor of at least 30.

[0039] EXAMPLE 3

[0040] Demonstration of the formation of a complex by UV spectroscopy.

[0041] The complexation of a host with a cyclodextrin is generally reflected by a slight displacement of the absorption maximum in UV spectroscopy and/or by a change in the molar extinction coefficient (J. Szélli in *Cyclodextrin Technology*, Chapter 2.2.4.2, Kluwer Academic Publishers, 1988).

[0042] Various solutions containing various molar ratios of cetirizine dihydrochloride/ β -cyclodextrin were prepared and the differences in absorbance at 230 nm were determined. The reason for this is that, in water, cetirizine has an absorption maximum at 230 nm in the absence of cyclodextrin.

[0043] A decrease in the absorbance at the absorption maximum gradually as the β -cyclodextrin concentration increases is observed. This hypochromatic effect indicates the formation of an inclusion complex.

EXAMPLE 4

[0044] Competition for the complexation with colored indicators

[0045] In this example, changes in the absorption spectrum in the visible range of a solution containing a complex between a cyclodextrin and a colored indicator when cetirizine is introduced into the solution are observed. In this case, the cetirizine comes into competition with the colored indicator for the formation of an inclusion complex. The changes in the visible-range spectrum thus make it possible to determine whether or not cetirizine forms an inclusion complex with cyclodextrin.

[0046] Two acid-base indicators were used; crystal violet and methyl orange. In the case of the acid-base indicators, the changes in the absorption spectrum due to complexation with a cyclodextrin are often large given that the complexation brings about a change in the pK of the indicator. If the pH of the solution is close to the pK, the addition of a cyclodextrin to an acid-base indicator solution brings about ionization or deionization of the indicator, which is reflected by a change in the color of the solution. Consequently, the absorption maximum in the visible spectrum is displaced as a function of the degree of complexation.

[0047] When cetirizine dihydrochloride is introduced into an aqueous solution containing an acid-base indicator and β -cyclodextrin, a displacement of the absorption maximum is also observed, indicating thereby that some of the indicator is no longer complexed with the β -cyclodextrin. This means that some of the β -cyclodextrin has been used to complex the cetirizine introduced into the medium. (J. Szélli in *Cyclodextrin Technology*, Chapter 2.2.4.1, Kluwer Academic Publishers, 1988).

[0048] An average value for the association constant of 3292 mol^{-1} for the competition with crystal violet, and of 3587 mol^{-1} for the competition with methyl orange, are determined.

EXAMPLE 5

[0049] Identification of the formation of a complex by proton NMR.

[0050] Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy is commonly used to demonstrate the formation of inclusion complexes with cyclodextrins (F. Djedaini and B. Perly in D. Duchene, *New Trends in Cyclodextrin and Derivatives*, Chap. 6, § 243, Edition de Santé, Paris 1991, F. Djedaini et al., *J. Pharm. Sciences*, 79 (7), 643-646 (1990)).

[0051] In this test, various solutions containing variable molar ratios of β -cyclodextrin/cetirizine dihydrochloride in a 9:1 $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ mixture were analyzed by proton NMR spectroscopy. The observed regions of the spectrum correspond to the resonant frequency zone for protons 2 to 6.6 ($\delta=3.0$ to 4.0 ppm) of β -cyclodextrin and to the resonant frequency zone of the aromatic protons of cetirizine ($\delta=7.2$ to 7.6 ppm).

[0052] Only one resonance peak at an average resonant frequency between the resonant frequency of the free molecule and that of the complexed molecule is observed for each proton. This means that the system analyzed is in an exchange regime which is faster than the time scale of the NMR measurement.

[0053] When the amount of cetirizine present in solution with the β -cyclodextrin increases, a large shift upfield is observed for the protons located inside the hydrophobic cavity of β -cyclodextrin (protons 3 and 5). On the other hand, the resonant frequencies of the protons located on the outside of the β -cyclodextrin cavity (protons 2 and 4) hardly shift at all. This clearly demonstrates the formation of an inclusion complex in the β -cyclodextrin cavity.

[0054] As regards the protons of cetirizine, it is found that only the aromatic protons undergo a shift in their resonant frequency. The full interpretation is complicated by the overlapping of the resonance signals of the 9 aromatic protons. This observation indicates the inclusion of the aromatic portion of cetirizine in the β -cyclodextrin cavity.

[0055] In addition, the stoichiometric coefficient for the complex was determined by the technique of continuous variation, also known as the "Job method" (see F. Djedaini et al., *J. Pharm. Sciences*, 79 (7), 643-646 (1990), P. Job, *Ann. Chim.*, 9, 113-134 (1928)). Variation of the chemical shift for proton 3 of β -cyclodextrin was taken as variable. By this method, it is determined that the complex formed has a 1:1 stoichiometry.

EXAMPLE 6

[0056] Chewable polyol-based cetirizine tablets

[0057] Cetirizine dihydrochloride (10 parts) and β -cyclodextrin (55 parts) are blended in the presence of water in a planetary mixer for 20 minutes. In this way, the complex between the cetirizine dihydrochloride and the β -cyclodextrin is formed. This mixture is then dried in an oven.

[0058] After drying, the complex is mixed with the following excipients: Sorbitol (29.45 parts), Acesulfam K (0.7 parts) Aerosil 200 (0.3 parts), Croscarmelllose sodium (2.1 parts), Glycamil (1.2 part), liquorice flavoring (0.25 part).

[0059] The mixture is then tableted in a conventional manner.

EXAMPLE 7

[0060] Polyol-free chewable cetirizine tablets

[0061] The cetirizine dihydrochloride and β -cyclodextrin complex is prepared in the same way as in Example 6. The excipients used are as follows: Polyvinylpyrrolidone (35 parts), Avicel pH 101 (50 part), Avicel CE 15 (7 parts), Aerosil 200 (1 part), magnesium stearate (1.6 parts), Acesulfam K (1.4 part), flavorings (2.7 parts).

EXAMPLE 8

[0062] Dry cetirizine syrup

[0063] Two compositions A and B were prepared by mixing together the ingredients given in the table:

Constituent (in parts)	A	B
Cetirizine dihydrochloride	5	10
β -cyclodextrin	27.5	55
Flavoring	0.5	0.5
Mannitol	qs 1000	qs 1000

[0064] The mixture is granulated with water in a planetary mixer and then extruded. The extrudate obtained is dried on a fluidized-air bed.

EXAMPLE 9

[0065] Hydroxyzine granules

[0066] A composition C was prepared by mixing together the ingredients given in the table:

Constituent (in parts)	C
Hydroxyzine dihydrochloride	25
β -cyclodextrin	142
Flavoring	2
Impalpable sucrose	qs 1000

[0067] The mixture is granulated with water in a planetary mixer and then extruded. The extrudate is dried in a fluidized-air bed.

1. Pharmaceutical compositions for oral administration comprising an active substance belonging to the substituted benzhydrylpiperazine family and at least one cyclodextrin.

2. Pharmaceutical composition according to claim 1, characterized in that it is in the form of a chewable tablet, a dry syrup, granules or a sublingual tablet.

3. Pharmaceutical composition according to claim 1 or 2, characterized in that the active substance is chosen from the group consisting of cetirizine, hydroxyzine, cefetirizine, meclizine and buclizine, the optically active isomers thereof and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

4. Pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 3, characterized in that the cyclodextrin is chosen from the group consisting of α , β or γ cyclodextrins and alkyl or hydroxyalkyl derivatives thereof, such as heptakis(2,6-di-O-methyl)- β -cyclodextrin, randomly methylated β -cyclodextrin and hydroxypropyl β -cyclodextrin.

5. Pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 4, characterized in that the molar ratio between the cyclodextrin and the active substance is between 1.0 and 4.0.

* * * * *

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado

Oficio N°:

12173

ASUNTO:	Radicación PCT N°	04-95019
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	440
	Folios	015

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor Luis Fernando Rincón Cuellar, en su calidad de apoderado de Procaps S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 18 FEB 2005

202021