



No. 12-039899- -00004-0000

Fecha: 2012-11-08 16:08:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 43

35

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: 12 039.899

Solicitante: RECKITT BENCKISER HEALTHCARE (UK) LIMITED

Apoderado: LUZ HELENA ADARVE

Título de la Nueva Creación: COMPOSICIONES DE PELÍCULA SUBLINGUALES Y BUCALES

Gaceta: 651

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

☐

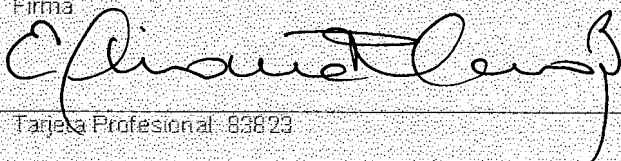
NO

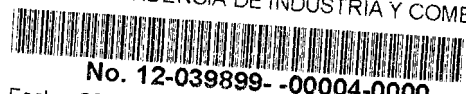
☐

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 13 folios (obligatorios indicar cuántos)
- ☒ Copias para traslado.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre del Firmante	Firma
ELIANA ISABELA MORENO BOHORQUEZ	
CC: 51.975.664	Tarjeta Profesional: 83823

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 106542	
				Bogotá D.C., Octubre 10 de 2012 - 14:40:38	
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	144688316	10/10/2012	5.040.000.00
*** 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. 12-039899- -00004-0000 Fecha: 2012-11-08 16:08:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 43 35					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
. Octubre 10 de 2012 - 14:40:39					

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

Referencia : Expediente N° 12 39899
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPOSICIONES DE PELÍCULA SUBLINGUALES Y
BUCALES"
Solicitante : RECKITT BENCKISER HEALTHCARE (UK) LIMITED
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 651 del 31 de agosto 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 "**COMPOSICIONES DE PELÍCULA SUBLINGUALES Y BUCALES**", cuyo titular es **RECKITT BENCKISER HEALTHCARE (UK) LIMITED**, 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 **naloxona**. 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 07 de marzo de 2012, reivindicando prioridad bajo la solicitud US20090537571 del 2009-08-07; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 651 del 31 de agosto de 2012, cuya publicación internacional corresponde a la WO2011017483 del 2011-02-10.
- 2.2. La solicitud colombiana 12 39899 objeto de la presente oposición, se refiere a productos y métodos para el tratamiento de la dependencia de narcóticos en un usuario y más particularmente a formas de dosificación auto-soportadas que

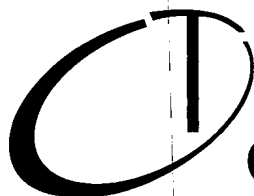
proporcionan un agente activo para tratar la dependencia de narcóticos a la vez que se menciona una adhesión bucal suficiente de la forma de dosificación.

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

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

- D1: EP1897543 publicada el 12 de marzo de 2008.

2.5. Ahora bien, el documento D1, se refiere a formas farmacéuticas de dosificación orales que comprenden buprenorfina donde la forma de dosificación oral libera



buprenorfina instantáneamente, preferentemente la aplicación de la forma de dosificación es sublingual. El documento D1 también se refiere al uso de tales formas de dosificación para tratar el dolor en un ser humano o animal o para la terapia de sustitución de drogas en sujetos humanos dependientes a las drogas. Dicho documento D1, de forma particular en los párrafos, 60, 82, 92 y 100 revela la transformación de la tableta sublingual de Suboxone ® en una película sublingual mediante el uso de una matriz de soporte polimérico.

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

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 12 39899 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

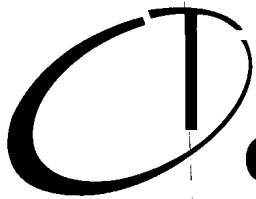
2.8.1. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA.** Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”* A la fecha de prioridad, 07 de agosto de 2009, a partir del documento D1, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a productos y métodos para el tratamiento de la dependencia de narcóticos en un usuario y a formas de dosificación autosoportadas que proporcionan un agente activo para tratar la dependencia de narcóticos,

mediante la transformación de la tableta sublingual de Suboxone ® en una película sublingual con el uso de una matriz de soporte polimérico, sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman métodos terapéuticos y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos, no cumple con el requisito de la aplicación industrial.

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

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada ***“COMPOSICIONES DE PELÍCULA SUBLINGUALES Y BUCALES”***, cuyo

**Optimum**

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

titular es RECKITT BENCKISER HEALTHCARE (UK) LIMITED, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 651 del 31 de agosto 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: EP1897543 publicada el 12 de marzo 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.

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

5. ANEXOS

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

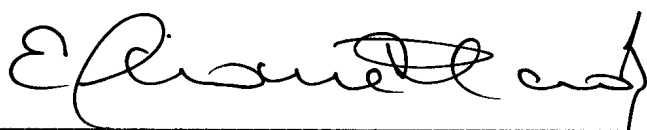
1. Poder para actuar en el presente.
 2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
 3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
 4. Copias de los documentos:
- D1: EP1897543 publicada el 12 de marzo de 2008.

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

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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

ANEXO 1



(11) **EP 1 897 543 A1**

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(43) Date of publication:
12.03.2008 Bulletin 2008/11

(51) Int Cl.:
A61K 31/485 (2006.01) **A61P 25/04** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) **A61K 9/70** (2006.01)

(21) Application number: 06119839.6

(22) Date of filing: 30.08.2006

(84) Designated Contracting States:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI
SK TR**
Designated Extension States:
AL BA HR MK YU

- Oksche, Alexander
65550 Limburg (DE)
- Prater, Derek, Allan
Cambridge, CB4 0GW (GB)
- Sackler, Richard, S.
Greenwich, CT 06830 (US)
- Walden, Malcolm
Cambridge CB4 0GW (GB)

(71) Applicant: EURO-CELTIQUE S.A.
2330 Luxembourg (LU)

(74) Representative: Bühler, Dirk
Maiwald Patentanwalts GmbH
Elisenhof
Eliesenstraße 3
80335 München (DE)

(72) Inventors:
• Heath, William
Cambridge, CB4 0GW (GB)
• Holden, Timothy
Cambridge, CB4 0GW (GB)

(54) **Buprenorphine- wafer for drug substitution therapy**

(57) The present invention relates to oral pharmaceutical dosage forms comprising buprenorphine with the dosage form releasing buprenorphine instantly upon oral, preferably sublingual, application of the dosage form. The present invention also relates to the use of

such dosage forms for treating pain in a human or animal or for drug substitution therapy in drug-dependent human subjects.

Description

[0001] The present invention relates to oral pharmaceutical dosage forms comprising buprenorphine with the dosage form releasing buprenorphine instantly upon oral, preferably sublingual, application of the dosage form. The present invention also relates to the use of such dosage forms for treating pain in a human or animal or for drug substitution therapy in drug-dependent human subjects.

Background of the invention

[0002] Chronic pain, which may be due to idiopathic reasons, cancer or other diseases such as rheumatism and arthritis, is typically treated with strong opioids.

[0003] Over the last decades prejudices in the medical community as to the use of strong opioids for treating chronic pain in patients has significantly decreased. Many of these prejudices were due to some of the characteristics being inherent to opioids.

[0004] While opioids have always been known to be useful in pain treatment, they also display an addictive potential in view of their euphorogenic activity. Thus, if opioids are taken by healthy human subjects with a drug seeking behaviour they may lead to psychological as well as physical dependence.

[0005] These usually undesired characteristics of opioids can however become important in certain scenarios such as drug substitution therapies for drug addicts. One of the fundamental problems of illicit drug abuse by drug addicts ("junkies") who are dependent on the constant intake of illegal drugs such as heroin is the drug-related criminal activities resorted to by such addicts in order to raise enough money to fund their addiction. The constant pressures upon addicts to procure money for buying drugs and the concomitant criminal activities have been increasingly recognised as a major factor that counteracts efficient and long-lasting withdrawal and abstinence from drugs.

[0006] Therefore, programmes have been developed, particularly in the United States and western European countries, in which drug addicts are allowed to take prescription drugs under close supervision of medical practitioners instead of illegal drugs such as street heroin.

[0007] The aim of drug substitution theory is thus to first enable addicts to lead a regular life by administering legal drugs to prevent withdrawal symptoms, but because of their legal character and prescription by medical practitioners do not lead to the aforementioned described drug-related criminal activities. In a second and / or alternate step in the treatment of drug addiction may be to slowly make the drug addict less dependent on the drug by gradually reducing the dose of the substitution drug or to bridge the time until a therapy place in a withdrawal programme is available.

[0008] The standard drug used in drug substitution therapy programmes has for a long time been metha-

done. However, in recent years the potential of other opioids as substitution drugs in substitution therapy has been recognised. A particularly suitable drug for that purpose is the opioid buprenorphine, which is a mixed opioid agonist/antagonist.

[0009] Nowadays, buprenorphine preparations are administered in drug substitution programmes in the form of a tablet for sublingual administration. One of the reasons that the tablets are formulated for sublingual administration is that this the preferred route of administration for buprenorphine. Furthermore, if a patient swallows such tablets they will not provide euphorogenic activity.

[0010] One example of sublingual tablets for drug substitution therapy is the preparation Subutex® (being marketed in Germany by Essex Pharma).

[0011] Nevertheless, drug addicts sometimes still try to divert these sublingual buprenorphine tablets by removing them from the mouth when the supervising healthcare professional's attention is directed to other activities. Later the tablets may be sold or the active agent buprenorphine isolated/extracted to apply it parenterally.

[0012] Another buprenorphine preparation aimed at preventing this potential possibility of abuse has recently gained administrative approval in the United States (Suboxone®). The Suboxone® preparation comprises buprenorphine hydrochloride and the opioid antagonist naloxone hydrochloride dihydrate. The presence of naloxone is intended to prevent parenteral abuse of buprenorphine as parenteral co-administration of buprenorphine and naloxone in e.g. an opioid-dependent addict will lead to serious withdrawal symptoms.

[0013] However, there remains a need for other diversion and / or abuse-resistant dosage forms of buprenorphine, which can be used in drug substitution therapy as described above. Additionally, it would be desirable to have a buprenorphine preparation available which is diversion and / or abuse-resistant in cases where the preparation is used for drug substitution therapy and which could also provide efficient analgesia in cases where the preparation is administered to alleviate pain in a patient.

Object and Summary of the invention

[0014] It is an object of the present invention to provide an oral pharmaceutical dosage form of the active agent buprenorphine that is less prone to diversion and / or abuse in drug substitution therapy. It is another object of the present invention to provide an oral dosage form of the active agent buprenorphine that can be used for drug substitution therapy and/or pain treatment.

[0015] In one embodiment the present invention relates to an oral pharmaceutical dosage form comprising at least buprenorphine or a pharmaceutically acceptable salt thereof with a dosage form releasing buprenorphine or said pharmaceutically acceptable salt thereof instantly upon or oral, preferably sublingual, application of the dosage form. It is, however, understood that the invention and its various embodiments which are set out below,

can be extended to any opioid or analgesic whose preferred route of administration is oral, preferably sublingual, as is the case for buprenorphine.

[0016] An instant release of buprenorphine or a pharmaceutically acceptable salt thereof upon oral, preferably sublingual, application means that substantially all of the buprenorphine or said pharmaceutically acceptable salt thereof will be released within less than three minutes, preferably within less than two minutes or less than one minute. Even more preferably, substantially all of the buprenorphine or said pharmaceutically acceptable salt thereof will be released within less than thirty seconds, twenty seconds, ten seconds or even within less than five seconds after oral, preferably sublingual, application of the dosage form. In one of the preferred embodiments these oral dosage forms will comprise between approximately 0.1 mg and approximately 16 mg buprenorphine or the equivalent amounts of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0017] In a further preferred embodiment these oral pharmaceutical dosage forms will achieve an average C_{max} of between 1.5 ng/ml and approximately 2.25 ng/ml in the case of a dose of 0.4 mg buprenorphine hydrochloride being administered. In the case of a dose of 8 mg buprenorphine HCl being administered, the C_{max} will typically be between approximately 2.5 and 3.5 ng/ml and if a dose of 16 mg buprenorphine hydrochloride is administered the C_{max} will preferably be between 5.5 to 6.5 ng/ml.

[0018] Yet another preferred embodiment of the invention relates to oral pharmaceutical dosage forms which may provide for the above-mentioned characteristics and/or an average T_{max} of from approximately 45 to approximately 90 minutes.

[0019] In a particularly preferred embodiment the dosage forms will additionally comprise an opioid antagonist, preferably naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0020] In yet a further preferred embodiment, the pharmaceutical dosage form will comprise buprenorphine and the opioid antagonist, which preferably is naloxone, in a weight ratio of from approximately 1:1 to approximately 10:1.

[0021] One embodiment of the present invention also relates to oral pharmaceutical dosage forms, which may have some or all of the aforementioned characteristics and wherein the dosage form has a film-like or wafer-like shape.

[0022] Another embodiment relates to a method of manufacturing the afore-mentioned described dosage forms.

[0023] Embodiments of the present invention also relate to the use of the afore-described oral, preferably sublingual, pharmaceutical dosage forms in the manufacture of a medicament for treating pain in a human or animal and/or for drug substitution therapy in drug-dependent human subjects.

[0024] One aspect of the invention also relates to a

method of drug substitution therapy in drug-dependent human subjects wherein the aforementioned oral pharmaceutical dosage forms are administered to a drug-dependent subject in need thereof.

Detailed description of the invention

[0025] From the prior art, sublingual tablets are known under the trade names Subutex® or Suboxone® both of which comprise the active agent buprenorphine hydrochloride for drug substitution therapy.

[0026] The suitability of particularly buprenorphine for drug substitution therapy had been recognised early on in view of buprenorphine's very long elimination half-life (reported as approximately 20 to 37 hours), which allows a reduced frequency of administration. As a consequence drug addicts who participate in drug substitution therapy have to report less frequently to the medical agency or healthcare professional supervising the substitution programme.

[0027] Furthermore, the sublingual absorption of buprenorphine has the advantage that an abuse by swallowing tablets of buprenorphine is less likely to occur. The tablets that are currently on the market in the form of Subutex® and Suboxone® preparations are both for sublingual administration and typically disintegrate over a time period of five to ten minutes. However, within that time period the drug addict may be able to divert the tablet before subsequently either selling the tablets on the street or isolating the active agents therefrom.

[0028] In order to reduce or eliminate these problems, the present invention provides oral pharmaceutical dosage forms which comprise the active agent buprenorphine and which release buprenorphine instantly after oral, preferably sublingual, administration of the drug.

[0029] It is understood that if reference is made in the context of this invention to the term "buprenorphine" this refers to the free base as well as to any pharmaceutically acceptable salt thereof such as the hydrochloride, sulfate, bisulfate, tartrate, nitrate, citrate, bitartrate, phosphate, malate, maleate, hydrobromide, hydroiodide, fumarate, succinate salts and the like.

[0030] A particularly preferred pharmaceutically acceptable salt of buprenorphine is buprenorphine hydrochloride.

[0031] The provision of a pharmaceutical dosage form comprising buprenorphine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in e.g. film-like or wafer-like shapes which allows for instant release of the active agent upon oral, preferably sublingual, administration of the dosage form should prevent the type of abuse resulting from illicit diversion of the tablets by drug addicts participating in drug substitution therapy programmes.

[0032] In the context of the present invention instant release means that substantially the whole amount of the buprenorphine or the respective pharmaceutically acceptable salt thereof will be released in less than five minutes. Preferably, substantially all of the buprenor-

phine or its pharmaceutically acceptable salt thereof will be released within less than four, within less than three, within less than two and more preferably within less than one minute.

[0033] In a particularly preferred embodiment, instant release refers to the situation that substantially all of the buprenorphine or the respective pharmaceutically acceptable salt thereof will be released within less than thirty seconds, within less than twenty seconds, or within less than ten seconds. In an even more preferred embodiment, the term "instant release" means that substantially all of the buprenorphine will be released from the dosage form within less than five seconds or within less than three seconds.

[0034] The term "substantially all" means that approximately 95% of the drug will have been released.

[0035] The term "approximately" in the context of the present invention describes a deviation from the indicated value of 10% and preferably of 5%.

[0036] Such efficient release of the drug is hard to achieve with a sublingual tablet which generally requires a greater amount of time to melt or to disintegrate.

[0037] Fast-dissolving or rapidly disintegrating dosage forms for other pharmaceutically active compounds are known which disintegrate within seconds upon contact with the mucosal saliva of the mouth and particularly the sublingual mucosa.

[0038] These pharmaceutical dosage forms and formulation principles are well known to the person skilled in the art and will be described in more detail below.

[0039] As regards the dosage amount, the pharmaceutical compositions in accordance with the present invention will typically comprise between approximately 0.1 mg and approximately 16 mg of buprenorphine or a pharmaceutically acceptable salt thereof such as buprenorphine hydrochloride. Preferred dosage amounts will be in the range of between approximately 0.4 mg and approximately 12 mg or between approximately 2 mg and approximately 8 mg buprenorphine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0040] The oral pharmaceutical dosage forms in accordance with the invention may have the further characteristic of providing a C_{max} of approximately 1.5 to 2.5 ng/ml in the case of a dose of 4 mg buprenorphine hydrochloride being administered. A preferred C_{max} in the case of a dose of 4 mg of buprenorphine hydrochloride being administered may be approximately between 1.7 ng/ml to 2 ng/ml.

[0041] In the case of a dose of 8 mg buprenorphine hydrochloride being administered, the C_{max} may be approximately between 2.5 and 3.5 ng/ml. In a preferred embodiment the C_{max} may be approximately between 2.75 ng/ml and 3.25 ng/ml in the case of a dose of 8 mg buprenorphine hydrochloride being administered.

[0042] In case of a dose of 16 mg buprenorphine hydrochloride being administered, the C_{max} may preferably be in the range of approximately 5 to 7 ng/ml. In a preferred embodiment the C_{max} may be between 5.5 and

6.5 ng/ml if 16 mg of buprenorphine hydrochloride are administered.

[0043] The AUC_{0-48} (i.e. the Area under the Curve for 48 hours after administration) may in the case of administration of 4 mg of buprenorphine hydrochloride be in the range of approximately 10 to 15 hours x ng/ml. In a preferred embodiment the AUC_{0-48} may be approximately 12 to 13 hours x ng/ml. In the case of 8 mg buprenorphine hydrochloride being administered the AUC_{0-48} may be approximately in the range of 15 to 25 hours x ng/ml. In a preferred embodiment the AUC_{0-48} in this case may be between approximately 20 to 22 hours x ng/ml. In the case of 16 mg buprenorphine hydrochloride being administered, the AUC_{0-48} may be in the range of 25 to 40 hours x ng/ml. In a preferred embodiment the AUC_{0-48} in this case may be in the range of approximately 30 to 35 hours x ng/ml.

[0044] The average T_{max} values for such preparations will preferably be from approximately 45 to approximately 90 minutes.

[0045] It is understood that the aforementioned pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-48} are average values that are obtained by measuring the blood plasma levels in a group of eight to approximately twenty-four patients. These patients will be selected according to inclusion and exclusion criteria, as they are common for drug substitution programmes. It is understood that such patients typically will be of average weight and Caucasian origin.

[0046] The pharmaceutical dosage form in accordance with the invention will be administered such that the maximal dosage per day is 32 mg of buprenorphine. Once a patient is enrolled in substitution therapy, the initial dosage will be typically between 2 mg to 4 mg of buprenorphine. The formulations may be administered once a day, every two days, preferably every three days or even less frequently.

[0047] In a preferred embodiment, the oral dosage forms of the invention will additionally comprise an opioid antagonist. Such antagonists may be selected from the group comprising naltrexone, naloxone, nalmeferine, nalorphine, nalbuphine, naloxoneazinen, methylnaltrexone, ketylcyclazocine, norbinaltorphimine, naltrindol, 6- β -naloxol and 6- β -naltrexol or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0048] Especially preferred antagonists comprise naltrexone, nalmeferine and naloxone. Specifically preferred as an antagonist is naloxone and its hydrochloride salt.

[0049] It is understood, that if in the context of the present invention reference is made to an opioid antagonist, this also not only refers to the free base but also to pharmaceutically acceptable salts thereof such as those mentioned for buprenorphine.

[0050] A particularly preferred antagonist is naloxone. Of the naloxone salts, naloxone hydrochloride dihydrate may be particularly preferable in combination with buprenorphine hydrochloride.

[0051] The pharmaceutical dosage forms in accord-

ance with the invention will comprise buprenorphine and the antagonist, which preferably is naloxone, in a weight ratio of from 1:1 to 10:1. A weight ratio of from 2:1 to 8:1 may be preferred, with a weight ratio of 4:1 being particularly preferred.

[0052] Thus, if an oral dosage form in accordance with the present invention for example comprises 2 mg buprenorphine hydrochloride it will comprise approximately 0.5 mg naloxone. If the dosage form comprises 0.4 mg buprenorphine hydrochloride, it will comprise 0.1 mg naloxone and if the dosage form comprises 8 mg buprenorphine hydrochloride it will comprise e.g. 2 mg naloxone hydrochloride.

[0053] A particularly preferred embodiment thus relates to an oral dosage form comprising buprenorphine, preferably buprenorphine hydrochloride, and naloxone, preferably naloxone hydrochloride, wherein the dosage form releases said active agents within less than one minute, preferably within less than thirty seconds and more preferably within less than ten seconds after sublingual application of the dosage form. In addition, the dosage forms may provide the preferred values of the aforementioned pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-48} .

[0054] Thus, the person skilled in the art will have to ensure that indeed an oral dosage form is used which is able to allow for incorporation of sufficient amounts of buprenorphine and preferably also of naloxone and which at the same time disintegrates rapidly enough to release the active agents instantly.

[0055] In one embodiment one may use non-gelatin film materials, e.g. films of modified cellulose materials as dosage forms. In this case, buprenorphine and optionally opioid antagonists such as naloxone are incorporated into the film matrix and films thus prepared may be administered orally.

[0056] In accordance with this aspect of the invention, the active ingredients may be dissolved in a hydrophilic, organic system to form a homogenous solution or dispersion. The solution or dispersion can then be applied to one or more surfaces of a non-gelatin polymeric film, e.g. a dry cellulose ether film, resulting in the active ingredient(s) and/or liquid carrier phase being transported through the surface of the "dry" film resulting in a new film composition.

[0057] The film substrate may remain completely intact or relatively physically unchanged immediately following the incorporation process. It can, however, be converted to any size or shape of unit dosage form. Alternatively, the film substrate may liquefy or dissolve partly or fully during the incorporation process, but nevertheless finally forming a single discrete film, after curing. Films according to this aspect of the invention are typically made up of one or more soluble polymer or polymers which will otherwise degrade at the intended site of release after administration in the mouth, e.g. sublingual administration, in order to provide the instant release of the active agents. Suitable cellulose ether film bases include e.g.

hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), hydroxyethylmethylcellulose (HEMC), hydroxyethylcellulose (HEC), methylcellulose (MC), carboxymethylcellulose (CMC) and salts and derivatives of all of the aforesaid materials. A particularly suitable cellulose ether for forming the film is HPMC.

[0058] Optional ingredients may be added including colorants, emulsifiers, humectants, and antiblocking agents.

[0059] Once one has a film being based on a cellulose ether available, in a next step the active ingredient(s) will be applied in the form of a liquid to the film. Appropriate means of liquid application onto the film substrate include extrusion, roller application, pouring, spraying, brush painting or whipping. Further details of the preparation of such films can be taken e.g. from WO 2005/079750 A2 which is incorporated by reference herewith.

[0060] Another possible technology in order to provide the afore-described pharmaceutical dosage forms of buprenorphine and preferably naloxone is described in WO 03/030883. In this latter embodiment of the present invention, a thin film drug delivery composition includes (i) a flowable water-soluble film-forming matrix and (ii) the active agent(s) uniformly stationed therein. Optionally a taste-masking agent may be coated or intimately associate with the active agent(s) to provide taste masking of the active agent(s). The flowable water-soluble film-forming matrix together with the active agent(s) is formable into a dry film of less than about 380 microns in thickness, for example less than about 250 microns in thickness.

[0061] The matrix may be a cellulosic material, a gum, a protein, a starch, a glucan and combinations thereof. For example one may use the already aforementioned methylcellulose, HMC, HEC, HC, HPC, HPMC, HMPC, gum Arabic, xanthan gum etc. The films are prepared according to standard technology and the active agents are displaced thereon and therein as described in WO 03/030883.

[0062] Yet another interesting technology relates to immediate release drug delivery forms as described in WO 99/17744, which is also incorporated by reference herein as far as it describes fast releasing oral dosage forms. The person skilled in the art will understand that the processes and dosage forms in WO 99/17744 may be used to obtain the aforementioned described pharmaceutical dosage forms of buprenorphine and preferably also naloxone.

[0063] One may of course also use fast disintegrating tablets that disintegrate upon contacting the saliva, e.g. under the tongue, following oral administration. Such fast-disintegrating tablets are described e.g. in WO 99/44580 and are well known to the person skilled in the art.

[0064] A particularly interesting technology for fast-releasing dosage forms that may be used for the purpose of the present invention to provide an oral dosage form of buprenorphine and preferably an opioid antagonist such as naloxone can be taken from WO 96/26720.

[0065] Therein it is described how the active agent selegiline is formulated into a rapidly releasing dosage form that can be used e.g. for sublingual administration. WO 96/26720 describes in detail a "fast-dispersing dosage form" with the term encompassing all types of dosage forms being described in US patent 5,120,549, US 5,079,018, WO 93/12769, US 5,298,261 and WO 91/04757.

[0066] As for WO 96/26720 in the case of the active agent selegiline, the present invention contemplates particularly using fast-dispersing dosage forms as described in UK patent number 1548022, that is, a solid fast-dispersing dosage form comprising a network of the active ingredient(s) and a water-soluble or water-dispersible carrier which is inert towards the active ingredient, the network having been obtained by subliming solvent from a composition in the solid state, that composition comprising the active ingredient and a solution of the carrier in a solvent.

[0067] It is preferred that such a composition in accordance with the invention disintegrates within one to ten seconds, and particularly within two to eight seconds of being placed in the oral cavity and particularly sublingually.

[0068] The composition will preferably contain in addition to the active ingredient, matrix forming agents and secondary components.

[0069] Matrix forming agents suitable for use in this aspect of the present invention include materials derived from animal or vegetable proteins, such as gelatins, dextrans and soy, wheat and psyllium seed proteins, gums such as acacia, guar, agar, and xanthan, polysaccharides, alginates, carboxymethylcelluloses, carrageenans, dextrans, pectins, synthetic polymers such as polyvinylpyrrolidone, and polypeptide/protein or polysaccharide complexes such as gelatin-acacia complexes.

[0070] Other matrix forming agents suitable for use in the present invention include sugars such as mannitol, dextrose, lactose, galactose and trehalose; cyclic sugars such as cyclodextrin; inorganic salts such as sodium phosphate, sodium chloride and aluminium silicates; and amino acids having from 2 to 12 carbon atoms such as a glycine, L-alanine, L-aspartic acid, L-glutamic acid, L-hydroxyproline, L-isoleucine, L-leucine and L-phenylalanine.

[0071] One or more matrix forming agents may be incorporated into the solution or suspension prior to solidification. The matrix forming agent may be present in addition to a surfactant or to the exclusion of a surfactant. In addition to forming the matrix, the matrix forming agent may aid in maintaining the dispersion of any active ingredient within the solution or suspension.

[0072] Secondary components such as preservatives, antioxidants, surfactants, viscosity enhancers, colouring agents, flavouring agents, pH modifiers, sweeteners or taste-masking agents may also be incorporated into the composition. Suitable colouring agents include red, black and yellow iron oxides. Suitable flavouring agents include

mint, raspberry, liquorice, orange, lemon, grapefruit, caramel, vanilla, cherry and grape flavours and combinations of these. Suitable pH modifiers include citric acid, tartaric acid, phosphoric acid, hydrochloric acid and maleic acid. Suitable sweeteners include aspartame and thaumatin. Suitable taste-masking agents include sodium bicarbonate, ion-exchange resins, cyclodextrin inclusion compounds, adsorbates or microencapsulated actives.

[0073] Such fast-dispersing dosage forms containing buprenorphine and preferably an opioid antagonist such as naloxone may be similarly obtained as described in GB 1548022B or WO 96/26720, in particular Example 1 of the latter, which are incorporated herein in their entirety.

[0074] A particularly preferred embodiment of the present invention relates to dosage forms, which are produced along the lines described in WO 03/070227 A1.

[0075] This prior art reference describes taste-masked, film-type or wafer-type medicinal preparations. It is to be understood that the dosage forms in accordance with the present invention may preferably be such film-type or wafer-type medicinal preparations with the taste-masking being only an optional feature.

[0076] Flat active agent carriers that have a film-type or wafer-type structure provide for various advantages. As a consequence of the low thickness in comparison to the surface area, there is only a short diffusion pathway if such a dosage form is applied e.g. to the mucosa of the oral cavity. This typically leads to a very rapid release of the active agents which can then be quickly, efficiently and directly absorbed by the mucosa of the oral cavity and particularly sublingually if the active agent is absorbable at all via that route. Thus, in case of buprenorphine such very flat film-type or wafer-type dosage forms are highly desirable as they will allow for the provision of an instant release of active ingredient, thereby minimising the abuse problems encountered with the formulations of the prior art.

[0077] Flat active agent carriers have been developed for different purposes. One of the basic prior art references in this context is DE 27 46 414 in which active agent, binding agent and additional excipients are processed to yield a dosage form in the form of film-type strand.

[0078] One of the advantages of wafer-type pharmaceutical dosage forms as described in WO 03/070227 A1 is that there is a direct correlation between the amount of the active agent and the length of a certain part of the strand in view of the homogenous thickness, density and width. Thus, one can easily obtain a certain unit dosage by simply cutting the wafer-like dosage form in to appropriately sized pieces.

[0079] Such film-type or wafer-type dosage forms in accordance with the present invention are characterised in that they comprise a matrix which is formed from at least one matrix-forming polymer and in which buprenorphine and preferably an opioid antagonist such as

naloxone are dissolved or homogeneously dispersed.

[0080] The rapidly disintegrating matrix of the pharmaceutical dosage forms in accordance with the invention comprises as one of its basic substances water-soluble polymers or mixtures of such polymers. Preferably synthetic or partially synthetic polymers or naturally occurring biopolymers are used which can form films and are water-soluble. Particularly suitable for this purpose are polymers which may be selected from the group comprising cellulose derivatives, polyvinylalcohol, polyacrylates and polyvinylpyrrolidone.

[0081] Within the cellulose derivatives, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, and hydroxypropylmethylcellulose may be used. One may also use water-soluble polysaccharides being derived from plants or microbes. Preferred polysaccharides include pullulan, tran-tan, alginate, dextrin and pectins.

[0082] One may also use proteins and preferably gelatin or other gel-forming proteins. One may also use starch and starch derivatives, gelatin, polyvinylpyrrolidone, gum Arabic, pullulan, acrylates, polyethylene oxide with a particular focus on polyox 10, polyox 80, polyox 205, polyox 301, polyox 750 or copolymers of methylvinylether and maleic acid anhydride.

[0083] The person skilled in the art will appreciate that the extent to which buprenorphine and optionally an opioid antagonist such as naloxone are instantly released depends in part on the type of matrix-forming polymer chosen. For example, a dosage form using polyvinylalcohol as matrix-forming polymer may disintegrate faster than a dosage form using HPMC as matrix-forming polymer. The disintegration time may be adjusted by mixing a combination of different polymers in suitable amounts.

[0084] The person skilled in the art also knows disintegrating agents, which can "pull" water into the matrix which then pushes the dosage forms apart. Thus, such disintegrating agents may also be used for adjustment of the disintegration time.

[0085] In order to allow absorption of buprenorphine over the mucosa of the mouth, and particularly sublingually, in one embodiment the dosage forms may additionally use agents that enhance absorption of the active agent, i.e. so-called permeation enhancers.

[0086] Such permeation enhancers may be selected from the group comprising propandiol, dexpantenol, and oleic acid. The permeation enhancers may also be selected from the group comprising saturated or unsaturated fatty acids, hydrocarbons, linear or branched fatty alcohols, dimethylsulfoxide, propylene glycol, decanol, dodecanol, 2-octyldodecanol, glycerine, ethanol or other alcohols.

[0087] According to a preferred embodiment the film-type or wafer-type oral dosage forms of the present invention in the presence of saliva can disintegrate within e.g. one second to three minutes or within five seconds to one minute or five seconds to thirty seconds.

[0088] The disintegration times of the oral dosage forms in accordance with the invention are measured according to the European pharmacopoeia, 4th edition 2002.

5 [0089] In the present case where the active agent buprenorphine is administered sublingually, the dosage forms in accordance with the invention may additionally comprise an excipient that mediates adhesion to the respective mucosa. Examples of such muco-adhesive substances are e.g. polyacrylic acid, carboxymethylcellulose, hydroxymethylcellulose, methylcellulose, alginic acid, gelatin and gum Arabic.

10 [0090] The thickness of the film-type or wafer-type dosage forms in accordance with the invention may typically be between 5 µm and 10 mm, 30 µm and 2 mm, or 0.1 mm and 1 mm. The dosage forms may be round, oval, elliptic, or may have a triangular, quadrangular, or multi-15 angular form. Typically the surface of the pharmaceutical dosage forms in accordance with the invention is flat.

20 [0091] As stated above, the film-type or wafer-type matrix of the dosage forms of this aspect of the invention comprises at least one matrix-forming polymer. The matrix-forming polymer(s) are an essential component of the matrix.

25 [0092] The polymer amount within the matrix may be between approximately 3 % by weight and approximately 98% by weight and preferably between 7 and 80 % by weight and even more preferably between 20 and 50% by weight, the weight percentages being based on the total weight of the dosage forms.

30 [0093] The mucoadhesive properties as well as the disintegrating properties are to a large extent determined by the type of matrix-forming polymer(s), as well as the relative amount of the polymer(s) used in the dosage forms.

35 [0094] Besides the matrix-forming polymers, buprenorphine and optionally an opioid antagonist, further excipients may be present within the matrix.

40 [0095] These additional excipients may be filling agents such as SiO₂, colorants and pigments (such as TiO₂) disintegrating agents particularly those which attract water (such as Aerosil), emulsifying agents, plasticizers, sweeteners or conserving agents. Additionally, auxiliary excipients such as stabilising agents or antioxidants may be added.

45 [0096] If a taste-masking effect is to be obtained, the dosage form in accordance with this aspect of the invention may comprise additionally a carbon dioxide-forming agent that upon contact with the saliva develops carbon dioxide. Such carbonates are well known in the prior art from effervescent formulations and include e.g. sodium hydrogen carbonate, sodium carbonate, potassium hydrogen carbonate or potassium carbonate. In order to enhance CO₂ development, one may add acidic components such as e.g. sodium dihydrogen- or disodiumhydrogen phosphate, sodium tetratate, sodium ascorbate etc. One may of course also use citric acid, tartaric acid, 50 adipic acid, ascorbic acid, acetic acid, lactic acid etc.

[0097] Thus, one preferred embodiment of the invention relates to oral dosage forms of film-type or wafer-type film as described above which comprise buprenorphine and optionally an opioid antagonist such as naloxone with the oral dosage form having the above-described characteristics as to the amount of buprenorphine and the optional antagonist, the pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-48} and the instant release of the active agents from the dosage form. The person skilled in the art will know how to produce such film-type or wafer-type dosage forms on the basis of the above-mentioned information. This may be achieved by common film-coating technologies, extrusion processes, spray drying etc. More details can be taken from WO 03/070227.

[0098] The person skilled in the art will also know other dosage forms, which allow an instant release of the active agent upon sublingual administration, so that such formulation technology may be applied to buprenorphine and optionally opioid antagonists preferably being naloxone.

[0099] In a further embodiment, the present invention relates to the use of any of the aforementioned described pharmaceutical dosage forms comprising buprenorphine and optionally an opioid antagonist being preferably naloxone for the manufacture of a medicament for drug substitution therapy. The pharmaceutical dosage forms described above may, of course, also be used in the manufacture of a medicament for treating pain. Thus, the dosage forms may be used in opioid naive patients or patients who are not dependent on opioids in order to provide fast pain relief by oral, preferably sublingual, administration of the preparations.

[0100] As far as drug substitution therapy is concerned, the effectiveness of the afore-described amounts and pharmacokinetic parameters of buprenorphine and optionally naloxone are known from the pharmaceutical preparations Subutex® and Suboxone®. Therefore it can be firmly assumed that the same efficacy will be observed in drug substitution therapy with the inventive preparations of the present invention.

[0101] One of the advantages of the preparations in accordance with the present invention is to be seen in the fact that in view of the instant release of buprenorphine, a drug addict will have a diminished chance of illicitly diverting the dosage form given that particularly the film-type and the wafer-type of dosage forms will disintegrate instantly upon contact with the saliva during sublingual administration. If an opioid antagonist such as naloxone is included in the dosage form it is additionally ensured that parenteral abuse of such dosage forms by dissolving the active agents out of the rapidly disintegrating dosage forms will be significantly diminished.

[0102] In yet a further embodiment, the present invention relates to a method of drug substitution therapy in drug addicts by administering a pharmaceutical formulation as described above which instantly releases buprenorphine and optionally an opioid antagonist being

preferably naloxone upon oral, preferably sublingual, administration to a patient.

[0103] One embodiment of the present invention also relates to a method of treating pain by administering a pharmaceutical formulation as described above which instantly releases buprenorphine and optionally an opioid antagonist being preferably naloxone upon oral, preferably sublingual, administration to a patient.

[0104] The present invention has been described by reference to some of its preferred embodiments. This description is, however, in no way meant to limit the scope of the invention. Other embodiments that do not depart from the spirit of the invention should be similarly encompassed and addressed by the aforementioned description and the subsequent claims.

Claims

1. Oral pharmaceutical dosage form comprising at least buprenorphine or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein the dosage form releases buprenorphine or said pharmaceutically acceptable salt thereof instantly upon oral, preferably sublingual, application of the dosage form.
2. Oral pharmaceutical dosage form according to claim 1, wherein the dosage form releases substantially all of buprenorphine or said pharmaceutically acceptable salt within less than 2 minutes, preferably within less than 1 minute and more preferably within less than 30 seconds after oral, preferably sublingual, application of the dosage form.
3. Oral pharmaceutical dosage form according to claim 1 or 2, wherein the dosage form comprises between approximately 0.1 mg and approximately 12 mg, preferably between approximately 0.4 mg and approximately 10 mg or between approximately 2 mg and approximately 8 mg buprenorphine or the equivalent amounts of a pharmaceutically salt thereof.
4. Oral pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 3, wherein the dosage form achieves an average C_{max} of between approximately 1.5 ng/ml and approximately 2.25 ng/ml in case that 0.4 mg are administered, an average C_{max} of between approximately 2.5 ng/ml and approximately 3.5 ng/ml in case that 8 mg are administered or an average C_{max} of between approximately 5.5 ng/ml and approximately 6.5 ng/ml in case that 16 mg are administered.
5. Oral pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 4, wherein an average T_{max} from approximately 45 to

approximately 90 minutes is obtained after administration.

- 6. Oral pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 5, 5
wherein the dosage form additionally comprises an opioid antagonist, preferably naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 7. Oral pharmaceutical dosage form according to claim 10
6 wherein the dosage form comprises buprenorphine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and naloxone or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a weight ratio of between approximately 1:1 and approximately 10:1, preferably in a weight ratio of between approximately 2:1 and approximately 8:1 and more preferably in a weight ratio of approximately 4:1. 15
- 8. Oral pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 7, 20
wherein the dosage form has a film-like or wafer-like shape of mucoadhesive properties.
- 9. Use of an oral pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 8 in the manufacture of a medicament for treating pain. 25
- 10. Use of an oral pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 8 in the manufacture of a medicament for drug substitution therapy. 30

35

40

45

50

55



European Patent
Office

EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number
EP 06 11 9839

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (IPC)
X	DE 196 52 188 A1 (LOHMANN THERAPIE SYST LTS [DE]) 18 June 1998 (1998-06-18) * column 3; claims * -----	1-10	INV. A61K31/485 A61P25/04 A61K9/20 A61K9/70
X	WO 00/59423 A (WATSON PHARMACEUTICALS INC [US]) 12 October 2000 (2000-10-12) * pages 14,15; examples * -----	1-10	
X	GB 2 328 443 A (RECKITT & COLMANN PROD LTD [GB]) 24 February 1999 (1999-02-24) * example 10 * -----	1-10	
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (IPC)
			A61K
The present search report has been drawn up for all claims			
Place of search Munich		Date of completion of the search 6 February 2007	Examiner GIMENEZ MIRALLES, J
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons ----- & : member of the same patent family, corresponding document			

3
EPO FORM 1503 03/02 (P04C01)

EP 1 897 543 A1

**ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.**

EP 06 11 9839

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

06-02-2007

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19652188 A1	18-06-1998	AT 257381 T	15-01-2004
		AU 741362 B2	29-11-2001
		AU 5653298 A	15-07-1998
		CA 2274910 A1	25-06-1998
		DK 949925 T3	05-04-2004
		WO 9826780 A2	25-06-1998
		EP 0949925 A2	20-10-1999
		ES 2214649 T3	16-09-2004
		JP 2001506640 T	22-05-2001
		KR 20000057566 A	25-09-2000
		NO 992907 A	14-06-1999
		PT 949925 T	31-05-2004
WO 0059423 A	12-10-2000	AU 764912 B2	04-09-2003
		AU 4178600 A	23-10-2000
		CA 2333156 A1	12-10-2000
		EP 1089686 A1	11-04-2001
		US 6210699 B1	03-04-2001
		US 2001051186 A1	13-12-2001
GB 2328443 A	24-02-1999	AT 244562 T	15-07-2003
		AU 737714 B2	30-08-2001
		AU 8738998 A	16-03-1999
		BR 9811245 A	18-07-2000
		CA 2301165 A1	04-03-1999
		CN 1267216 A	20-09-2000
		DE 69816307 D1	14-08-2003
		DE 69816307 T2	27-05-2004
		EP 1007015 A1	14-06-2000
		ES 2198062 T3	16-01-2004
		WO 9909962 A1	04-03-1999
		HU 0003602 A2	28-03-2001
		JP 2001513549 T	04-09-2001
		PL 338701 A1	20-11-2000
		US 6391294 B1	21-05-2002

EPO FORM P0469

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

EP 1 897 543 A1**REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION**

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- WO 2005079750 A2 [0059]
- WO 03030883 A [0060] [0061]
- WO 9917744 A [0062] [0062]
- WO 9944580 A [0063]
- WO 9626720 A [0064] [0065] [0066] [0073]
- US 5120549 A [0065]
- US 5079018 A [0065]
- WO 9312769 A [0065]
- US 5298261 A [0065]
- WO 9104757 A [0065]
- GB 1548022 A [0066]
- GB 1548022 B [0073]
- WO 03070227 A1 [0074] [0078]
- DE 2746414 [0077]
- WO 03070227 A [0097]

Non-patent literature cited in the description

- European pharmacopoeia. 2002 [0088]



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. 12 039.899, titulada "COMPOSICIONES DE PELÍCULA SUBLINGUALES Y BUCALES (RECKITT BENCKISER HEALTHCARE)", cuyo titular es UK LIMITED. publicada en la gaceta No. 651 del 31 de agosto 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 2 días del mes de Noviembre de 2012.


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

Acepto:


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



***** Pag. 1
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
04*****

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

PROCAPS S.A.-----

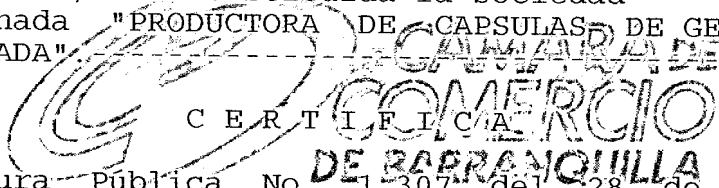
NIT: 890.106.527-5.

"EL VEINTE (20) DE DICIEMBRE DE DOS MIL DOCE (2012) SE ELEGIRÁ LA JUNTA DIRECTIVA DE LA CÁMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE HASTA EL VEINTE (20) DE NOVIEMBRE DE DOS MIL DOCE (2012). PARA INFORMACIÓN DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303701-3303911."

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".-----



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

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

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

C E R T I F I C A

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 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:

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

~~Barranquilla, 11 de Octubre de 2012 Hr.17:03:38~~



***** Paq. 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 O U T I L L A

04*****

PROCAPS S.A. - - - - -

NIT: 890.106.527-5.

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A. - - - - -

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranguilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

Direccion Comercial:

CL 80 No 78 B - 201 en Barranquilla.

Dirección

Electrónica:

jcelis@procaps.com.co

Telefòn: 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 T E

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

***** 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.

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 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

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



***** Pag. 3
 CAMARA DE COMERCIO
 DE BARRANQUILLA
 04*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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 traté 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 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 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

***** CONTINUA *****

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

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

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

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



***** Pag. 4
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
04*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Principales

- | | |
|---------------------------|-------------------|
| 1. Minski Gontovnik Ruben | CC.*****7,463,982 |
| 2. Minski Gontovnik Meyer | CC.*****7,461,324 |
| 3. Minski Gontovnik Jose | CC.*****8,671,834 |

Suplentes

- | | |
|-----------------------------|---------------------|
| 1. Minski Zirberblum Elliot | CC.*****72,219,541 |
| 2. Minski Deitel Daniel | ***** |
| 3. Minski Sharon | PA.*990,212,082,805 |

C E R T I F I C A

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

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente. Minski Gontovnik-Ruben	CC.*****7463982

C E R T I F I C A

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

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente. Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16251923

C E R T I F I C A

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

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General. Otero Arteaga Javier Ernesto	CC.*****91263993
Vicepresidente Minski Gontovnik Jose	CC.*****8671834
Suplente del Presidente	

***** 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.

Minski Gontovnik Meyer
Suplente del vicepresidente
Carvajalino Pagano Marcela

CC.*****7461324

CC.*****22579748

C E R T I F I C A

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
Revisor Fiscal Principal
Rodriguez Rey Jose Luis

Identificación

CC.*****72,001,912

C E R T I F I C A

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

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



***** Pag. 5
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
04*****

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

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

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 transacción. Grupo A. WALTER NANAKA 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 representación 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 también los demás 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 representación de ----- PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier documento relacionado con los trámites 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 ----- representación de PROCAPS S.A.; endosen los títulos valores de la sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS ----- (1.000.000.000.00). M.L. CUARTO: El 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 condición de Presidente y Representante Legal de la Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento -----

***** 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.

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 -----
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 del Junio de 2010, otorgado en
Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 13 de Julio de
2010 bajo el Nro 4,228 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MISNKI GONTOVNIK, cc. No. 7.463.982 en su
condicion de Presidente y representante legal de PROCAPS S.A., ----
confiere poder especial, amplio y suficiente al señor RICARDO DORADO
HURTADO cc. No. 79.715.772 para que represente a la sociedad, ante
el INVIMA, Fondo Nnacional de estupefacientes e ICA, con el fin que
gestione, tramite o presente las diferentes solicitudes y -----
peticiones de la empresa, segun la competencia de estas entidades.
Por lo anterior, el Señor RICARDO DORADO HURTADO, queda facultado
para presentar, gestionar, tramitar y firmar las diferentes -----
solicitudes y peticiones de la empresa, segun la competencia de ----
estas entidades, como tambien presentar y firmar todo los -----
documentos relacionados con estas solicitudes, notificarse de -----
cualquier acto administrativo que expidan, aportar y solicitar las
pruebas que sean necesarias, desistir, y en general a realizar todo
tramite o acto necesario de tal forma que la sociedad en ningun ----
momento quede sin representacion legal ante estas entidades, en ----
cumplimiento fiel al mandato otorgado.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 03 de Agosto de 2010, otorgado en
Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 24 de Agosto
de 2010 bajo el Nro 4,258 del libro respectivo,-----

***** 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.

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 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 LEON, queda ----- facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas, presentar escritos en caso que resulte necesario en general a realizar todo acto, diligencia o trámite que considere indispensable para el ----- cabal cumplimiento del presente mandato.-----

C E R T I F I C A

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

- GRUPO A -----
1. Monica De Hart De Ochoa -----
C.c. No. 32.676.025 -----
2. Javier Otero Arteaga -----

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

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

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

C.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.1.-----

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.1.-----

C E R T I F I C A

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



***** Pag. 7
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
04*****

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

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

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 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

***** 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 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 del 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 O N T I N U A *****



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

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

C.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 4,818 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

Procesado en el Sistema de Automatización de la Cámara de Comercio de Barranquilla

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

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

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 -----
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: 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, 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: 2. RICARDO DORADO HURTADO C.C. No.79.715.772, expedida en Bogotá.

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 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 -----
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 -----
permite 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 funcionarios integrantes de los ----
Grupos A y B, que actualmente se encuentran inscritos en la Cámara de Comercio 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 -----
permite 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 -----

***** 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.

NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazarán a los funcionarios integrantes de los ---- Grupos A y B, que actualmente se encuentran inscritos en la Cámara de Comercio 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 en Bogotá.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,913 del libro respectivo,----- consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía ----- No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de ----- Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ---- conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ---- todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y ----- Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me ---- permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y ----- suficiente a las, personas que se relacionan a continuación ----- funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ---- suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE ----- NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazarán a los funcionarios integrantes de los ---- Grupos A y B, que actualmente se encuentran inscritos en la Cámara de Comercio de Barranquilla, con las mismas facultades ----- anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo B: 2. EDGAR BELTRÁN ESTUPIÑAN C.C. No. 79.521.456, expedida en ---- Bogotá.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,913 del libro respectivo,----- consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía ----- No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de ----- Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ---- conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ---- todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y ----- Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me ---- permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y ----- suficiente a las, personas que se relacionan a continuación ----- funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ----

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



***** Pag. 10
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
04*****

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

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

suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----
NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos
Grupos A y B, reemplazaran a los funcionanos integrantes de los ----
Grups A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara
de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo
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.

m. fajon