

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

84
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 05050422 00000002 Folios: 48
Fecha (MM): 2006-03-17 16:28:51
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 400 OPOSICION
Dependencia: 2009 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

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

②

SOLICITUD
PUBLICADA

Número del expediente: 05-058822
Solicitante: AKZO NOBEL N.V
Apoderado: EMILIO FERRERO
Título de la nueva creación o denominación del signo: TABLETAS
FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN TIBOLONA Y UN RECUBRIMIENTO
Gaceta: 559

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

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

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

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

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

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

⑤ Comprobante de pago No. _____

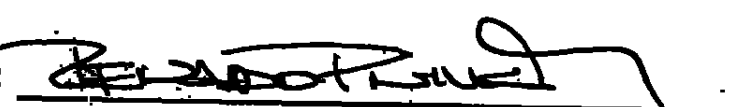
Fecha _____

⑥ ANEXOS

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

⑦

NOMBRE: REINALDO PINILLA MORENO

FIRMA: 

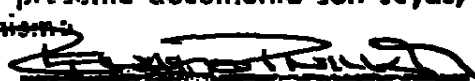
C.C. 80'425.609

TP. 91563

COMPARECENCIA PERSONAL Y AUTENTICACION DE FIRMA²

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

quien exhibió la C.C. No. 80 425 609 de Pinilla Moreno y manifestó que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas, y que acepta el contenido del mismo.


FIRMA

17 MAR. 2006

MIGUEL ARTURO LINERO DE CÁMBIL
NOTARIO

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

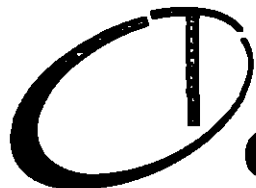
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 05 058.822
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"TABLETAS FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN
TIBOLONA Y UN RECUBRIMIENTO".
Solicitante : AKZO NOBEL N.V.
Opositora : PROCAPS S.A.

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

Yo, **REINALDO PINILLA MORENO**, abogado con tarjeta profesional N° 91563 del consejo superior de la judicatura, en mi condición de apoderado de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la patente de Invención titulada **"TABLETAS FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN TIBOLONA Y UN RECUBRIMIENTO"**, solicitada por **AKZO NOBEL N.V.**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.





1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada debido a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida atentaría directamente a la comercialización que pretende mi representada, en materia de TIBOLONA en particular. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

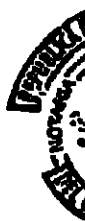
2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 16 de junio de 2005, reivindicando prioridad bajo las solicitudes US60/427740 del 20-11-2002 y EP02079920.1 del 20-11-2002 y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 559 del 30 de diciembre de 2005, página 367, N° publicación 891, cuya publicación internacional corresponde a la WO 2004/045587 del 03-06-2004.

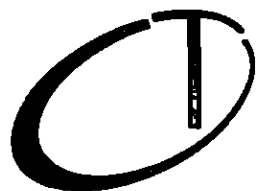
2.2. La solicitud colombiana 05 058.822 objeto de la presente oposición, se refiere a una tableta farmacéutica estabilizada que comprende una cantidad de 0.1 a 10 % en peso de tibolona proveída con un recubrimiento; donde el recubrimiento es una película de recubrimiento, un recubrimiento de azúcar, una película de recubrimiento de azúcar o una recubrimiento de "empaque"; donde el recubrimiento es un recubrimiento de azúcar o una película de recubrimiento de

azúcar; donde la película de recubrimiento contiene un éter de celulosa, un polímero de vinilo o gelatina; donde la azúcar comprende sucrosa; y, donde el recubrimiento contiene un plastificador seleccionado de un grupo consistente de glicerina, propileno glicol y polietileno glicol. Adicionalmente este documento se refiere a el uso de un recubrimiento para estabilizar una tableta farmacéutica que comprende una cantidad de 0.1 a 10 % en peso de tibolona; donde el recubrimiento es una película de recubrimiento, un recubrimiento de azúcar, una película de recubrimiento de azúcar o un recubrimiento de "empaque".

2.3. En primera instancia, se debe tener en cuenta que el capítulo reivindicatorio contienen cláusulas que se refieren al uso y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)"*, los usos no están contemplados como patentables. Solo serán patentables los productos o procedimientos.

2.4. De igual forma es preciso advertir que el término "estabilizado" de la reivindicación principal es un término relativo y por lo tanto no puede usarse para tildar la presentación farmacéutica como novedosa, dado que con base en dicho término no se agrega o se precisa materia técnica al respecto. Para tal efecto, cabe recordar que aún cuando las reivindicaciones están soportadas con base el capítulo descriptivo, estas deben ser claras, precisas y concisas expresando claramente la materia sobre la cual busca protección y con base en dicho término no se precisa un punto de referencia o los rasgos estructurales que proporcionan dicha estabilización. Ahora bien, si nos remitimos a la descripción de la presente solicitud objeto de oposición, el problema a resolver es reducir la degradación de la Tibolona en formas de dosificación y se hace una comparación con núcleos recubiertos y sin





ptimum

ga
Derech de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

"recubrir" y se advierte que el problema es resuelto con la provisión de recubrimientos a dicho núcleo para lo cual se "estabiliza" la dosis oral. Para las reivindicaciones, específicamente en la cláusula principal, la solución se generaliza a cualquier recubrimiento. Sin embargo la descripción establece en el ejemplo 5 que no todas las cubiertas ofrecen dicho efecto "estabilizante" en las tabletas de tibolona. De hecho se ha mostrado expresamente en la descripción que las cubiertas Eudragit E PO y Eudragit L 100 no solucionan el problema propuesto. Por lo tanto, es claro que el término "estabilizado" no adiciona alguna característica novedosa a la presentación farmacéutica, como tampoco es un resultado general gracias al "recubrimiento" de cualquier núcleo que comprenda Tibolona, dado que si la tableta es recubierta con Eudragit E PO y Eudragit L 100, la tableta no se "estabiliza" como se requiere, tal y como expresa el mismo solicitante. Así las cosas, el capítulo reivindicatorio no es claro y preciso y no define claramente la materia sobre la cual solicita protección.

2.5. De otra parte el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente:

"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial". Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afectan la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO9847517, 1998-10-29.
- D2: WO0023460, 2000-04-27.



2.6. Ahora bien, el documento D1 particularmente en el resumen y en la página 5, línea 14 a 16 y reivindicaciones, se refiere a unidades de dosis farmacéuticas entre 01 y 10 % por peso de tibolona. De acuerdo con dicho documento D1, claramente se indica que las unidades de dosis pueden tomar la forma de una tableta provista de una película de cubierta. Así las cosas, es claro que este documento D1, revela una misma propuesta como solución que incluye una presentación farmacéutica que comprende igual unidades de dosis y adicionalmente está recubierta. Por lo tanto, a los ojos de este documento D1, la presente solicitud no es novedosa.

2.7. Por su parte, los documentos D1 y D2, también advierten la “estabilización” de una dosis de tibolona y la necesidad de reducir la degradación, particularmente en la descripción de D1, página 1 línea 26 a página 2 línea 14 y página 5, línea 14 a 16; y, D2 en la página 2, línea 1 a 6 y página 3 líneas 9 a 15, donde ambos estudian los efectos de degradación de la tibolona. De acuerdo con D1, el problema puede ser resuelto aumentando la cantidad de almidón y adicionalmente advierte que el núcleo puede comprender una película de cubierta. Para D2, la solución es alcanzar el mismo resultado por envejecimiento de los cristales de tibolona en agua por 24 horas. Por lo tanto, cualquier persona versada en la materia, a partir de la combinación de los documentos D1 y D2, puede llegar de manera simple a deducir de manera evidente una presentación farmacéutica que incluye un núcleo de Tibolona recubierto mediante una película de recubrimiento para reducir la degradación de la Tibolona en formas de dosificación tales como tabletas.

2.8. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 05 058822 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.9.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."* A la fecha de prioridad, 20 de noviembre de 2002, ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una tableta de Tibolona recubierta para reducir su degradación sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.9.2. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA:** Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."* A la fecha de prioridad, 20 de noviembre de 2002, a partir de los documentos D1 y D2, puede llegar de manera simple a deducir de manera evidente una presentación farmacéutica que incluye un núcleo de Tibolona recubierto mediante una película de recubrimiento para reducir la degradación de la Tibolona en formas de dosificación tales como tabletas, según lo definido en las reivindicaciones de la presente solicitud.

2.9.3. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL:** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes*



para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial". La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el uso y 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 cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

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

2.11. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada ***"TABLETAS FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN TIBOLONA Y UN RECUBRIMIENTO"***, solicitada por ***AKZO NOBEL N.V.***, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 559.

3. PRUEBAS



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

- D1: WO9847517, 1998-10-29.
- D2: WO0023460, 2000-04-27.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

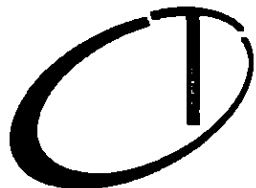
- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

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

- D1: WO9847517, 1998-10-29.
- D2: WO0023460, 2000-04-27.

6. NOTIFICACIONES



ptimum

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

dh #

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

Señor Superintendente,

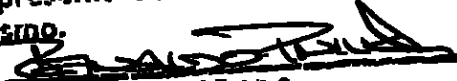

REINALDO PINILLA MORENO

C.C. 80'425.609 de Bogotá

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



COMPARECENCIA PERSONAL Y AUTENTICACION DE FIRMA
El Notario Treinta y Nueve (39) de Bogotá, da fe que anteriormente
escrito dirigido a: Superintendencia de Industria y Comercio
fue presentado personalmente por: Reinaldo Pinilla
quien exhibió la C.C. No. 80425609 de Bogotá
y T.P. No. 91563 C.S. y manifestó que la firma y huella que
aparecen en el presente documento son suyas, y que acepta el
contenido del mismo.


FIRMA
17 MAR. 2006
MIGUEL ARTURO LINERO DE CAMBIL
NOTARIO





SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05030622 00000002 Folios: 48
Fecha (ADM): 2006-03-17 16:28:51
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 22,090
FECHA : MARZO 17 DE 2006

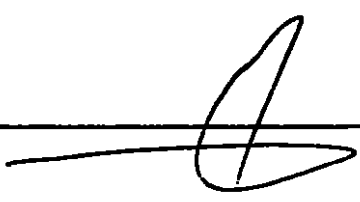
***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

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

SUM: DOSCIENTOS CUARENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



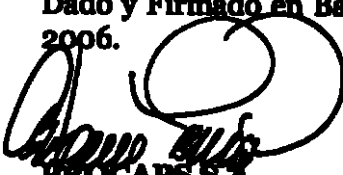
PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA T.**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a **REINALDO PINILLA MORENO**, abogado titulado, identificado como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 91563 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 05-058822, de título: "TABLETAS FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN TIBOLONA Y UN RECUBRIMIENTO", publicada en la gaceta No. 559 del 30 de Diciembre de 2005.

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

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

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 3 días del mes de febrero de 2006.


PROCAPS S.A.

WALTER TANAKA T.

C.C. N° 16.251.923 de palmira

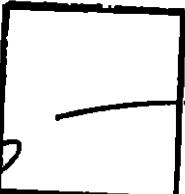
Representante Legal

Acepto,


REINALDO PINILLA MORENO

C.C. 80'425.609 de Bogotá

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

SE LA UNDA...
ADY DESPACHIL. EMPLEADO SIN CURRULA
NOTARIA SEGUNDA DEL CONDOMINIO DE LA UNDA
 UNDA...
 He suscrita Notaria Certificando que esta es la...
 presentada... *Walter*
Tamara *Torres*
 Identificación con: *16251923*
 Expediente: *DAMINO*
 Cédula...
 Firma: *[Signature]*
 Fecha: *[Signature]*
 Foto: 
 08 FEB 2006
 Huella del Compro...
 UNDA... CC





***** Pag. 1
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

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

PROCAPS S.A.-----

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA,

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1.190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6.070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1.307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10.039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3.810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12.705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3.755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17.922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A. "PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3.615 del 06 de Dic/bre de 1996, ot rgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 baj el No. 67.218 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

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

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

PROCAPS S.A.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3.775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67.704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- cambi de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

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

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9.452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13.112	1981/05/06
1.464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15.533	1982/09/08
2.744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17.416	1983/08/26
3.826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19.554	1984/07/27
3.835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22.230	1985/09/04
2.260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24.995	1986/09/15
1.849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33.909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36.101	1990/03/16
3.090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43.993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48.428	1993/02/16
2.342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50.582	1993/08/10
3.652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51.798	1993/11/22
3.615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67.218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67.704	1997/01/23
2.070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70.627	1997/07/31
2.281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70.813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80.628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91.502	2001/02/23
2.608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95.771	2001/11/08
1.730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112.999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116.364	2005/03/10
1.613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119.322	2005/08/18

C E R T I F I C A

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

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24.802.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

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

98-15

03-08000132 024802 PROCAPS S.A.

Barranquilla, 11 de Enero de 2006

Hr:10:15:49

No. 9815813



***** Pag. 2
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

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

PROCAPS S.A.-----

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas,alimentos y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de l s productos terminados, d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos,quirurgicos,odontologicos,y hospitalarios para la salud humana y animal. e)La compra,venta,exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de g l sinas o alimentos para el consumo humano. f) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c). d) y e) antes descritos; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de product s quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su bje to principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, s ci o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y 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

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

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

tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente , quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la socieda todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion celebracion del acto. Las demas funciones que le c rrespondan como Representante Legal por disposici n de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un

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



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

PROCAPS S.A.-----

suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fij 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

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

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

PROCAPS S.A.-----

al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. -----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70.838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87.250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben
2. Minski Gontovnik Meyer
3. Minski Gontovnik Jose

Suplentes

1. Minski Zilberblum Elliot
2. Minski Deitel Daniel
3. Minski Sharon

C E R T I F I C A

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

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

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

100 17



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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87.250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

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

C E R T I F I C A

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

PROCAPS S.A.-----

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

C E R T I F I C A

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

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



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

PROCAPS S.A.-----

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

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

PROCAPS S.A.-----

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

m. l. g.

ANEXO 1

WO 9847517

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/565, 47/36		A1	(11) International Publication Number: WO 98/47517 (43) International Publication Date: 29 October 1998 (29.10.98)
(21) International Application Number: PCT/EP98/02361 (22) International Filing Date: 20 April 1998 (20.04.98) (30) Priority Data: 97201180.3 22 April 1997 (22.04.97) EP (34) Countries for which the regional or international application was filed: NL et al. (71) Applicant (for all designated States except US): AKZO NOBEL N.V. [NL/NL]; Velperweg 76, NL-6824 BM Arnhem (NL). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): HAAN DE, Pieter [NL/NL]; Drijverhof 18, NL-5343 XB Oss (NL). ROVERS, Adriana, Cornelia, Petrus [NL/NL]; Azaleestraat 9, NL-5691 SK Son (NL). LAMBREGTS-DE HURK, Theodora, Antonia, Maria [NL/NL]; Gen. von Vlijmenstraat 5, NL-5463 CH Veghel (NL). ZWINKELS, Jocomina, Antonius, Maria [NL/NL]; Maxend 7, NL-5388 GH Nistelrode (NL). MORITA, Ryochi [JP/JP]; 5-15, Higashinaka 2-chome, Yamatotakada-shi, Nara 635-0065 (JP). (74) Agent: KRAAK, Hajo; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).		(81) Designated States: AM, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, ID, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: STABILIZED TIBOLONE COMPOSITIONS			
(57) Abstract The invention pertains to a pharmaceutical dosage unit, such as a tablet or a capsule, comprising an effective amount of tibolone (generally of from 0.1 to 10 % by weight) and a starch-containing pharmaceutically acceptable carrier (also denoted as basic granulate), wherein the carrier contains of from 10 to 100 % by weight of the starch. Thus a more stable tibolone formulation is obtained, allowing dry storage and lower doses of active ingredient.			

104 -27

STABILIZED TIBOLONE COMPOSITIONS

The invention pertains to a pharmaceutical dosage unit, such as a tablet or a capsule, comprising an effective amount of tibolone (generally of from 0.1 to 10 % by weight) and a
5 pharmaceutically acceptable carrier, the carrier containing a water-insoluble starch product.

Compositions comprising tibolone, (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-5(10)-
en-20-yn-3-one (hereinafter also denoted as "Org OD 14") and a pharmaceutically acceptable
solid carrier have been described in EP 389 035, which disclosure is incorporated herein by
10 reference. Tablets are available on the market under the name of Livial®.

Another disclosure in which reference is made to compositions comprising tibolone are EP
707 848 and US 4,701,450. These are not the customary formulations known in practice.

15 A typical known formulation for tibolone is a 100 mg dosage unit having 2,5 mg of tibolone
contained therein, a relatively small amount (e.g. approximately 1 % by weight) of
pharmaceutically acceptable auxiliaries, and a carrier making up the body of the tablet. The
carrier typically is composed of 10 % by weight of starch, e.g. potato starch, and 90 % by
weight of lactose, optionally with other non-starch ingredients such as amylopectin (see, e.g.,
20 US 4,701,450) or special types of cellulose, such as microcrystalline celluloses like Avicel
(see, e.g., EP 707 848).

The known tablets can be stably stored very well for, typically, 2 years at ambient temperature.
A sufficiently humid atmosphere (e.g. 50 - 70 % relative humidity) makes for a better storage
25 stability than a relatively dry atmosphere (e.g. 45% relative humidity or below that).

It is an object of the invention to further improve upon the storage stability, in that particularly
the shelf-life under relatively dry circumstances is enhanced. Further desirable objectives are
that the stability is enhanced in an absolute sense, and also that dosage forms having a lower
content of tibolone (which are more prone to stability problems than regular dosage forms)
30 can be suitably kept for a prolonged period.

The invention serves to meet these objectives by providing tibolone dosage units of the above-identified type, wherein the carrier contains more than 10 % by weight of the starch product.

Surprisingly, increasing the amount of starch used in the carrier serves as a novel method of making a dosage unit comprising tibolone with an improved stability. It should be noted that a dosage unit comprising tibolone in this invention is intended to mean any dosage unit in which either tibolone substantially alone, or tibolone together with its impurities and/or degradation products, is present as a medicinal agent. The desired stability refers to the situation in which the relative amount of impurities and/or degradation products formed upon storage is as low as possible. The absolute amount of such products will depend, of course, on the amount initially present. E.g., a simple degradation product such as that in which only the double bond is rearranged, might be introduced on purpose at a predetermined level. Important is that this level will remain sufficiently constant during storage, which is the case with the dosage units according to the invention, also in dry circumstances.

The dosage units of the invention not only provide substantively better stability as such, but, moreover, they surprisingly provide the possibility to incorporate a lower amount of tibolone. The customary amount of tibolone in the known dosage unit is 2.5 mg in tablets or capsules of 100 mg, i.e. 2.5%. For the sake of providing therapies better tailored to the individual woman's needs, it is desired to provide dosage units having a lower amount. However, if a known formulation with 10% of starch is adapted by simply including a lower amount of tibolone, the stability of the dosage unit is substantially decreased. E.g., if a 2.5 mg tibolone dosage unit has a shelf-life of, e.g., 2-3 years at room temperature, the same unit upon lowering the amount of tibolone to e.g. 0.3 mg can only be kept at 4°C for a period of 6-12 months. Such a lower stability being unacceptable in daily practice, it is a great advantage of the present invention that tibolone dosage units can be provided which have a low tibolone content, i.e. 2 % by weight or less and, preferably, 1 % by weight or less, and yet display sufficient stability. This advantage being manifest particularly if the starch content in the carrier is at least 40 % by weight, higher contents are preferred. The content of the starch product more preferably is at least 50 % by weight, and most preferably of from 90 to 100 % by weight. As particularly upon using lower amounts of tibolone higher polysaccharide

contents are preferred, the ratio of the weight percentage of tibolone and the starch percentage in the carrier plays a role in the present invention. Preferably, this ratio is at most 0.02.

5 The pharmaceutical dosage units of the present invention will generally take the form of tablets or capsules, but other solid or dry pharmaceutical preparations are included. Methods for making such dosage units are well known. For example in the standard English language text Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, see especially Part 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture), methods of making tablets, capsules and pills and their respective components
10 are described.

Three methods of making tablets and capsules include the wet-granulation, dry-granulation, and direct compression methods.

15 Wet-granulation methods involve weighing out ingredients (actives and excipients, including a solvent), mixing the ingredients, granulating them, screening them damp, drying them, dry screening, lubrication, and compressing the resultant admixture into tablets or filling capsules with it. Such procedures result in tablets or capsules having at least adequate homogeneity.

20 Direct compression methods involve weighing out direct-compression vehicles (including carriers) and active ingredients, mixing of the ingredients, lubrication, and compressing the resulting admixture into tablets, or filling capsules with it.

In the case of steroids, such as tibolone, when making dosage units with only very low doses
25 of the active compound per tablet (e.g. < 1.0 milligrams (mg)/ 100 mg tablet), a problem may occur in that the compound does not always distribute entirely evenly throughout a tableting mixture possibly resulting in some tablets having relatively high amounts of steroid (i.e. "superpotent tablets"), while others have very low amounts of steroid. In this respect a suitable method of making the dosage units that according to the invention are preferred, viz. those
30 having relatively low amounts of tibolone, is a dry-mix procedure such as disclosed in EP-A-0 503 521.

Carriers for active substances in pharmaceutical dosage units generally are in one of two forms. A carrier can be a direct compression carrier, i.e. a material (usually an agglomerate) which does not need to be granulated but can be compressed, after mixing with, e.g., active ingredients, so as to form a dosage unit having material of desired shape, or it can be in the form of a basic granulate. Thus, the carriers of the present invention will be generally in the form of an agglomerate or basic granulate containing the water-insoluble starch product. The tibolone can be directly incorporated into the agglomerates or granulates, using wet-granulation techniques, but most preferably the tibolone is dry-mixed with wet-granulated dry carriers and/or with direct compression carriers.

Wet granulation distinguishes from dry granulation and dry-mixing in that water is applied in wet granulation to produce agglomeration or granules.

The most widely used granulation methods in the pharmaceutical industry are the fluidized bed granulation and the wet-massing method in which a liquid is added to a powder or granulate in a vessel equipped with any type of agitation that will provide granules or agglomerates. Various operations can be recognised in the wet (massing) granulation, including milling of excipients, mixing of milled powders, preparation of binder solution, mixing the binder solution with the powder mixture to form the wet mass, granulation of the mass, coarse screening of wet mass, drying moist granules, and screening dry granules. It is obvious that, depending on the selected excipients and the size of the batch and the selected equipment, some of the operations can be combined or are not required or particular operations can be included. General methods of preparing granules are for instance described in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Volume I)*. Ed. H.A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Schwartz (1989), Marcel Dekker Inc. New York and Basel pp. 131-190.

Advantages of wet granulation include improvement of the cohesiveness and compressibility of powders, a good particle size distribution, reduction of a great deal of dust and airborne contamination, prevention of segregation of components.

Small-scale production can be achieved by mixing and wetting the mass in mortars or stainless steel bowls, whereas for larger quantities twin-shell blenders, double-cone blenders, planetary mixers, rotary granulators, high shear mixers and fluid-bed granulation equipment can be

108 25

applied. General mixing methods are disclosed in Pharmaceutical Dosage Forms (Volume 2). Ed. H.A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Schwartz (1990), Marcel Dekker Inc. New York and Basel pp. 1-71. The dry excipients and, optionally, active ingredients are mixed in a suitable mixer, preferably a mixer in which both mixing and granulating can be performed, for instance
5 a Gral high shear mixer, after which an aqueous binder solution is added. Another preferred method is suspending the active ingredients into the aqueous binder solution, which suspension is added to the dry mixture of excipients and granulated.

Granulates, tablets, and capsules prepared by wet-granulation or direct compression consist of
10 several inert materials that can be found in conventional solid oral dosage forms in general. The ingredients can be classified in excipients which help to impart satisfactory processing and compression characteristics to the formulation like diluents, stabilising agents, binders, glidants and lubricants and in excipients to give the desirable physical characteristics to the finished tablet like disintegrants and colours. If required the tablets can be provided with a film coat,
15 for instance as disclosed in Pharmaceutical Dosage Forms (Volume 3). Ed. H.A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Schwartz (1990), Marcel Dekker Inc. New York and Basel pp. 93-125.

Diluents ("filling excipients") usually make up the major portion of the carrier. Direct compression carriers are described in the same textbook, Volume 1, second edition, Chapter 4,
20 pages 195-246. The direct compression carriers can be classified into groups including water soluble polyalcohols such as lactose (including spray-dried lactose and anhydrous lactose), and polysaccharides such as the group of celluloses (e.g. Avicel® PH 101, PH 102, and PH 200, purified wood cellulose), and the group of water-insoluble starch products according to the invention (e.g. Starch 1500, potato starch, corn starch, wheat starch, including modified
25 starches, agglomerated starches, granulated starches). Corn starch is the most preferred choice.

As mentioned above, according to the present invention the starch products make up more than 10 % by weight of the carrier. Since these carrier materials are known for their capacity
30 as disintegrants, i.e. components incorporated into the tablets and capsules to help them break up and dissolve to release the active component, employing them as a building block for dosage units, and therewith attaining the aforementioned stability advantages, is quite contrary

to what is known. In addition, of course, other disintegrating agents can be added to the formulation, to the extent needed for having the desired disintegration. Typically such agents, apart from the modified or unmodified starches and celluloses, are clays, cross-linked polyvinylpyrrolidone (PVP), gums, or algin.

5

Binding agents or adhesives are used as substances that bind powders together and provide cohesiveness to the granulates and tablet formulation. Binders can be added dry and blended with the diluents and, optionally, the drug. In this case binders are activated by addition of water or other solvents. In other manufacturing procedures, the adhesives are dissolved or slurried in a liquid and, in this form, added to the mixed powders. Conventional binders include gelatine, water soluble modified starch, and sugars as sucrose, glucose, dextrose, molasses and lactose. Natural and synthetic gums which have been used include tragacanth, magnesium aluminium silicate, acacia, ammonium calcium alginate, sodium alginate, carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol and clays like Veegum.

10

Depending on for example the solubility of the binders in the various liquids, the binder can be added to the powder mix as a solution in water, or a water-solvent mixture.

20

In addition to the stabilising effect of the present invention, stabilising agents can be added to further reduce decomposition of tibolone if desired. Examples of such stabilising agents are of the group of antioxidants (such as ascorbyl palmitate and ascorbyl stearate) and the group of water soluble chelating agents (such as sodium EDTA and sodium ascorbate).

25

Materials to improve the flow characteristics are referred to as glidants. As an example, silicon dioxide, magnesium lauryl sulfate, magnesium aluminium silicate, magnesium oxide, talc or clays can be incorporated into the formulation to reduce interparticulate friction and to eliminate the problems associated with the flow of materials from larger to smaller apertures in the tablet presses.

30

Before filling capsules or sachets, or compressing tablets, lubricants are mostly added to prevent friction and wear during processing. Some of the lubricants also demonstrate anti-adherent properties that can be relevant in case of sticking of tablet granulations to the faces of the punches and the die walls. Examples of the group of lubricants are the metallic stearates

(magnesium stearate), talcum, stearic acid, sodium stearyl fumarate, hydrogenated vegetable oil, and high melting point waxes.

The invention also pertains to a method of making dosage units as described according to the invention. This method involves the steps of providing a carrier of the desired composition (i.e. either as a direct compression carrier or by first making a basic granulate), mixing tibolone, and optionally stabilising agents, with a portion of the eventually needed amount of carrier (e.g. 5-25 % by weight, to obtain a pre-mix, screening the pre-mix (e.g. 100-1000 μm , preferably about 250 μm), further mixing it with the remaining portion of the carrier, and finally admixing with lubricant. The process of the invention, apart from being a highly suitable method of making the novel dosage units described hereinbefore, has an additional advantage in those case where fatty acid-derived additional stabilisers are added, such as ascorbyl palmitate. While these substances are hard to process by means of wet granulation, processing them as above, i.e. by admixing them to only a portion of the carrier, makes for an efficient process to obtain a good product.

The invention is further illustrated by the following examples.

Example 1

The active ingredient was processed to a homogeneous granulation comprising (per dosage unit):

	Tibolone (Org OD14)	0.3 mg
	hydroxypropylcellulose	1.95 mg
25	corn starch	32.5 mg
	magnesium stearate	0.325 mg
	lactose	to 65 mg

For a 1 kg batch a Gral 10 high shear mixer was filled with lactose 200M and corn starch. After mixing for 1 minute a dispersion of Tibolone in an aqueous granulation solution of hydroxypropylcellulose was added quantitatively to the mass. Then 25 ml of water was used to rinse the beaker and subsequently added to the mixture. The mixture was granulated with

the Gral 10 for 2.5 minutes. The obtained wetted mass was dried for 4 h in a Marius vacuum cabinet under diminished pressure at 40 degrees Celsius. After drying and screening through a 710 micrometer sieve with an Erweka apparatus the granulate was admixed with magnesium stearate. The granulate was compressed to tablets of 65 mg.

5

Example 2

A granulate with the composition of Example 1 was manufactured. The admixed granulate (130 mg) was filled into capsules.

10

Example 3

Tablets (5 mm) have been manufactured with the following composition:

	Tibolone	0.3 mg
	Basic granulate	64.175 mg
15	Ascorbylpalmitate	0.2 mg
	Magnesium stearate	0.325 mg

The composition of the basic granulate (carrier):

	Potato starch	10%
20	Lactose	90%

The basic granulate has been manufactured in a Fluid Bed Granulator, using a starch mucilage as binding liquid.

25

Approx. 10% of basic granulate was premixed with Tibolone and ascorbylpalmitate. After screening the premix through a 250 µm sieve, the rest of the basic granulate was added and mixing was continued. Finally, magnesium stearate was admixed and the final mixture was tabletted to tablets with a diameter of 5 mm.

112 29

Example 4

Capsules have been filled with 130 mg of the admixed final granulate, manufactured in Example 3.

5

Example 5

The tablets of Example 3 were stored for 3 months at 40 degrees Celsius. The content after storage (in %) of Tibolone and the decomposition product Org OM38 are given in the table.

	Tibolone	Org OM 38
40 degrees/ 25% rel. humidity	80	13
40 degrees/75% rel. humidity	96	3

15

As demonstrated, the tablets (65 mg) comprising 10% of starch and 0.3 mg of Org OD14 are most unstable at dry storage conditions.

Example 6

20 Capsules (no. 5) have been filled with 50 mg of admixed granulate (made analogously to Example 1) on a Bosch capsule filling machine (Formulation 1). The stability of this capsule product is compared with tablets, manufactured with the composition as described in Example 3 (Formulation 2). The content of decomposition products Org OM38 and Org OM08 (in %) of both products after storage of 2 months at 30 degrees Celsius/ 45% rel. humidity are
25 depicted in the table.

	Formulation 1	Formulation 2
30 Tibolone (Org OD14) 0.3 mg		see Example 3.
Basic granulate	49.70 mg	

113 -30

10

The composition of the basic granulate (carrier):

	Lactose	58.7 %
	Corn starch	40.2 %
	Magnesium stearate	1.0 %
5	Ascorbylstearate	0.1 %

	Formulation 1	Formulation 2
Org OM38	2.52	3.81
Org OM08	0.15	0.97

The data demonstrate that the incorporation of 40% of starch (Formulation 1) improves the stability when compared with preparations only comprising 10% of starch (Formulation 2).

10

Example 7

Basic granulates (carriers) for the capsules have been manufactured comprising various concentrations of corn starch. Admixing of the basic granulate with excipients and Org OD14 was performed as described in Example 3.

15 Capsules were filled with admixed granulate with a composition per 65 mg of:

	<u>Formulation I</u>	<u>Formulation II</u>	<u>Formulation III</u>
Tibolone (Org OD14)	0.3 mg	0.3 mg	0.3 mg
Ascorbylpalmitate	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg
Magnesium stearate	0.325mg	0.325mg	0.325mg
Basic granulate to	65 mg	65 mg	65 mg

Composition basic granulate (carrier)

Hydroxypropylcellulose	-	3%	3%
Potato starch	10%	50%	97%
Lactose	90%	47%	0%

114 st

The capsules have been stored for 3 months at 40 degrees Celsius at a dry condition (25% relative humidity). The contents, after storage, of the decomposition products Org OM38 and Org OM 08 (in %) are depicted in the Table.

5		<u>Formulation I</u>	<u>Formulation II</u>	<u>Formulation III</u>
	Org OM38	6.14	5.13	3.17
	Org OM08	1.22	0.24	0.16

10 It can be concluded that the stability of Org OD14 is significantly improved with increasing starch concentration, in particular relatively low amounts of decomposition product are found in Formulation III with approximately 97% of starch.

Example 8

15 Tablets have been manufactured according to the procedure as described in Example 3. The composition of the tablets:

	<u>Formulation A</u>	<u>Formulation B</u>
Tibolone (Org OD14)	0.3 mg	0.3 mg
Ascorbylpalmitate	0.1 mg	0.1mg
Magnesium stearate	0.325 mg	0.325 mg
Basic granulate to	65 mg	65 mg

Composition basic granulate (carrier):

Hydroxypropyl cellulose	3%	3%
20 Corn starch	50%	97%
Lactose	47%	-

25 The tablets have been stored for 3 months at 40 degrees at 25% relative humidity. The contents, after storage, of Tibolone and the decomposition products Org OM38 and Org OM08(in %) are depicted in the Table.

12

	<u>Formulation A</u>	<u>Formulation B</u>
Org OM38	3.75	1.85
OrgOM08	1.52	0.39

- 5 The contents of decomposition products after storage of the formulation with approx. 97 % of starch is significantly lower than found in tablets with 50 % of corn starch.

Example 9

Capsules (no. 4) were manufactured with the following composition (mg):

10

Tibolone (Org OD14)	0.625
Ascorbylpalmitate	0.1
Magnesium stearate	0.06
Basic granulate to	60.0

15

Composition basic granulate (carrier) in mg:

hydroxypropylcellulose	1.776
Corn starch	57.41

- 20 The basic granulate had been manufactured with the WSG fluid bed granulator according to a standard granulation procedure.

- A premix was manufactured by mixing for 10 minutes in the Rhonrad: 54.1 gram of Org OD14, 8.375 gram of ascorbylpalmitate and 365 gram of basic granulate. After sieving the
25 premix was mixed with the rest of the basic granulate and subsequently admixed with magnesium stearate for 5 minutes using the Rhonrad. The active granulate (approx. 5 kg) was filled into capsules no. 4 using the Bosch machine.

Example 10

- 30 Tablets were manufactured having the following composition (mg):

Tibolone (Org OD14)	0.625
Ascorbylpalmitate	0.1

116 - 23

13

Magnesium stearate 0.06
Basic granulate to 60

Composition basic granulate (carrier) in mg:

5

Corn starch binder 3.6
Corn starch 56.4

10

The basic granulate was manufactured with a WSG fluid bed granulator with corn starch mucilage as binder.

The active granulate was manufactured as described in Example 9. The granulate was compressed on a Korsch PH106 to tablets with a diameter of 5 mm.

15

Example 11

Analogously to Examples 1 and 2, basic granulates (11A and 11B) in accordance with the invention were formed and compared with a basic granulate (11C) not according to the invention. Dosage units (capsules and tablets) were stored at 40°C and 25% relative humidity for 6 months and the residual percentage of tibolone as determined.

20

Ingredient	A mg	B mg	C mg
tibolone	1.0	0.5	1.0
lactose	28.4	28.7	88.4
corn starch	20.0	20.2	10.0
magnesium stearate	0.5	0.5	0.5
ascorbyl stearate	0,1	0.05	0.1
% starch in carrier	9.8%	41.6%	41.3%
% tibolone residue	94.6	91.7	88.8

Claims:

1. A pharmaceutical dosage unit comprising tibolone, in an amount of from 0.1 to 10 % by weight, and a pharmaceutically acceptable carrier, the carrier containing a water-insoluble starch product, characterised in that the starch content in the carrier is more than 10 % by weight.
2. A dosage unit according to claim 1, characterised in that the starch content in the carrier is at least 40 % by weight.
3. A dosage unit according to claim 2, characterised in that the starch content in the carrier is at least 50 % by weight.
4. A dosage unit according to claim 3, characterised in that the starch content in the carrier is 90 - 100 % by weight.
5. A dosage unit according to any one of the preceding claims, characterised in that the starch product is selected from the group consisting of Starch 1500, potato starch, corn starch, wheat starch, and mixtures thereof, the group including modified starches, agglomerated starches, and granulated starches.
6. A dosage unit according to any one of the preceding claims, characterised in that the tibolone is present in an amount of 2 % by weight or less.
7. A dosage unit according to claim 6, characterised in that the quotient of the weight percentage of the tibolone medicinal agent in the dosage unit and the weight percentage of the starch product in the carrier is at most 0.02.
8. A dosage unit according to claim 7, characterised in that said quotient is at most 0.01.
9. A dosage unit according to any one of the preceding claims, characterised in that it contains up to 5% by weight of a stabiliser selected from the group consisting of antioxidants, chelating agents, and mixtures thereof.

10. A dosage unit according to claim 9, characterised in that the stabiliser is selected from the group consisting of ascorbyl palmitate, ascorbyl stearate, sodium ascorbate, and mixtures thereof.

5

11. A method of making a dosage unit according to any one of the preceding claims, the method comprising the steps of providing a carrier of the desired composition, mixing tibolone, and optionally stabilising agents, with a portion of the eventually needed amount of carrier to obtain a pre-mix, screening the pre-mix, further mixing it with the remaining

10

portion of the carrier, and finally admixing with lubricant.

12. The use of a starch product as a carrier for pharmaceutical dosage units comprising tibolone for the purpose of increasing the stability of the tibolone.

ANEXO 2

WO 0023460

120 37

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

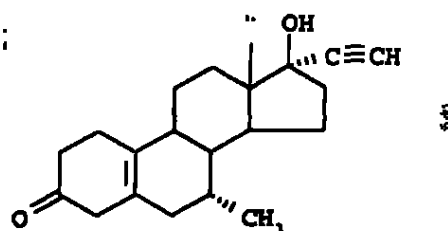
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07J 1/00, A61K 31/565		A1	(11) International Publication Number: WO 00/23460 (43) International Publication Date: 27 April 2000 (27.04.00)
(21) International Application Number: PCT/EP99/07768 (22) International Filing Date: 11 October 1999 (11.10.99) (30) Priority Data: 98203460.5 16 October 1998 (16.10.98) HP (71) Applicant (for all designated States except US): AKZO NOBEL N.V. [NL/NL]; Valperweg 76, NL-6824 BM Arnhem (NL). (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): KIRCHHOLTES, Peter, Huub, Gerard, Maria [NL/NL]; Gewandeweg 58, NL-5345 HN Oss (NL). SAS, Gerard, Arnoud, Jozef, Maria, Theresia [NL/NL]; Vlas en Graan 79, NL-3461 KL Veghel (NL). (74) Agent: HERMANS, Frans; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).		(81) Designated States: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>	
(54) Title: HIGH PURITY COMPOSITION COMPRISING (7α,17α)- 17-HYDROXY- 7-METHYL- 19-NOR-17-PRGON-5(10)-EN-20-YN-3-ONE			
(57) Abstract The invention pertains to a process for the preparation of a high purity composition of (7 α ,17 α)- 17-hydroxy- 7-methyl- 19-nor-17-pregn- 5(10)-en-20-yn-3-one. The process provides for a composition with less than 0.5 % of (7 α ,17 α)- 17-hydroxy- 7-methyl- 19-nor-17-pregn- 4-en-20-yn- 3-one. This composition can be used as a source for the preparation of stable pharmaceutical dosage units.			

High purity composition comprising (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one

The invention relates to a high purity composition comprising (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one, a method for the preparation of this compound for use in the pharmaceutical composition as well as a pharmaceutical composition prepared by admixing a pharmaceutically suitable carrier and the high purity composition.

The compound (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Tibolone) having the structural formula 1:



Formula 1

is known, for example from US 3,340,279 and US Patent 4,701,450. The method described in these patents leads to a compound having combined oestrogenic, progestagenic and androgenic characteristics. This compound is used in medicaments having gonadomimetic, ovulation-inhibiting or immuno-modulating action.

Compositions comprising Tibolone and a pharmaceutically acceptable solid carrier have been described in EP 389 035, which disclosure is incorporated herein by reference. Tablets are available on the market under the name of Livial®.

The known tablets can be stable stored very well for, typically, 2 years at ambient temperature. A sufficiently humid atmosphere (e.g. 50 - 70 % relative humidity) makes for a better storage stability than a relatively dry atmosphere (e.g. 45% relative humidity or below that).

122 21

A problem in the preparation of pharmaceutical dosage units is that during the preparation the relative amount of impurities may increase. In particular, the amount of one of the impurities which is already present in the bulk preparation i.e. (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-4-en-20-yn-3-one (Org OM38) tends to increase
5 during the process of making pharmaceutical dosage units. It is furthermore known that the amounts of Org OM38 in compositions comprising Tibolone increase upon storage.

The end of shelf life specification with respect to the amount of Org OM38 formed during storage is 5%. A minimum acceptable shelf life period for these dosage units is 1 year. It is an object of the present invention to improve upon the storage stability i.e. to
10 enhance the shelf-life of the dosage units.

The customary amount of Tibolone in the known dosage unit is 2.5 mg in tablets or capsules of 100 mg, i.e. 2.5%. For the sake of providing therapies better tailored to the individual woman's needs, it is desired to provide dosage units having a lower amount.

15 However, adaptation of a known formulation by simply including a lower amount of Tibolone further decreases the stability of the dosage unit substantially. E.g., if a 2.5 mg Tibolone dosage unit has a shelf-life of, e.g., 2-3 years at room temperature, the same unit upon lowering the amount of Tibolone to e.g. 0.3 mg can only be kept at 4°C for a period of 6-12 months. Such a lower stability is unacceptable in daily practice. It is
20 a further object of the invention to provide dosage forms having a lower content of Tibolone (which are more prone to stability problems than regular dosage forms) and that can be suitably kept for a prolonged period of time.

One of the possibilities to keep the amount of Org OM-38 below a desired level
25 also after a prolonged storage time is to limit the amount initially present in the bulk preparation. Thus, there is a need to synthesize high purity Tibolone batches with a low contamination content of Org OM-38. It is an object of the present invention to provide for such high purity batches of Tibolone.

During the last step of the synthesis of Tibolone a solution of (7 α ,17 α)-3,3-dimethoxy-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one in a mixture of
30 pyridine and ethanol is mixed with a solution of oxalic acid in water and the mixture is stirred for 3 hours at approximately 30 °C. The solution is then poured out in a mixture of pyridine and water and the resulting suspension is filtered. The crystals are washed with a mixture of water and pyridine and subsequently, the crystals are dried under

vacuum at 40 °C to give (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one (see also van Vliet et al (1986), Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 105, 111-115).

As this compound has a lower stability than the corresponding (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-pregn-4-en-20-yn-3-one there is always formed a small percentage of the latter compound via acid catalyzed isomerisation. Furthermore, this isomerisation takes place at higher temperature and upon long term storage of the crystals

Unexpectedly, it now has been found that the rate of formation of Org OM38 during drying and storage in a specific batch can be decreased if crystals of Tibolone are washed with water and are allowed to age for at least 24 hours in the presence of water. Thus, the Tibolone is left for at least 24 hours under wet conditions. Preferentially the crystals are left under these conditions for a period of at least 3 days. There is no limit to a maximum period but a period of 3-6 days is best suited. The aging temperature preferentially is room temperature.

Thus according to the procedure of the present invention highly pure Tibolone with a low Org OM38 impurity is obtained by including a delay of several days before drying. The procedure reliably results in batches of Tibolone having a low Org OM38 content. A further advantage is that these batches have an excellent stability. Furthermore, these batches do not form additional amounts of the latter compound upon heating or long term storage.

The crystal formation procedure of the present invention can perfectly well be combined with the last step of the Tibolone synthesis wherein (7 α ,17 α)-3,3-dimethoxy-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one in a mixture of pyridine and ethanol is mixed with a solution of oxalic acid in water. In general, this reaction proceeds under mild acidic conditions in the presence of an organic solvent and water within a pH range of 5-3, preferentially 3.5-4.5. The acid preferentially is a weak organic acid having a pKa value in the range 1-5 such as citric acid, malonic acid, oxalic acid, dichloroacetic acid and acetic acid, optionally buffered with a base such as pyridine. As organic solvent e.g. ethanol, methanol, acetone, 2-propanol or tetrahydrofuran can be used. The solution is then poured out in water, which is made slightly alkaline by addition e.g. of a low amount of pyridine. After filtering the suspension the crystals are washed with a mixture of water made slightly alkaline by e.g. pyridine. Before drying the crystals are left wet for at least 24 hours.

124-41

- 4 -

Inclusion of the crystal aging step according to the invention results in bulk Tibolone batches with a low Org OM38 content. Routinely, batches are obtained with an Org OM38 content of less than 0.5%. Often even batches with less than 0.25% or even 0.1% of Org OM38 are obtained. Thus high purity compositions with Tibolone having
5 less than 0.5% of Org OM38, preferably 0.25%, more preferably 0.10% of Org OM38 form part of the present invention. The amount of Org OM38 is calculated as the percentage (w/w) of the total amount of the bulk substance including some minor impurities. The amount of Tibolone usually is more than 98%.

The batches of these high purity Tibolone compositions with their low initial Org
10 OM38 content are perfectly well suited to be used as a source for the preparations of pharmaceutical formulations. This guarantees a formulation with a low initial Org OM38 content and improves therefore its storage properties. Pharmaceutical preparations prepared with high purity Tibolone usually result in preparations with less than 1% of Org OM38, often even less than 0.7% of Org OM38 and these preparations
15 are less prone to increase in Org OM38 content during storage.

As indicated before the amount of Org OM38 in a dosage form also depends upon the concentration of the active substance, the amount of impurity being higher as the amount of Tibolone in the dosage unit decreases. Therefore, using high purity Tibolone as the active substance, dosage units can now be prepared with a lower amount of
20 Tibolone and still having an acceptable shelf life. Thus, the invention also relates to pharmaceutical dosage units, which can be prepared by admixture of a pharmaceutically suitable solid carrier and the high purity composition of the present invention.

A typical known formulation for Tibolone is a 100 mg dosage unit having 2.5 mg of Tibolone contained therein, a relatively small amount (e.g. approximately 1 % by
25 weight) of pharmaceutically acceptable auxiliaries, and a carrier making up the body of the tablet. The carrier typically is composed of 10 % by weight of starch, e.g. potato starch, and 90 % by weight of lactose.

Due to the excellent stability properties of dosage units with a lower amount of active substance than the present commercially available tablets of 2.5 mg active
30 substance, the present invention now makes it also possible to provide for stable dosage units comprising Tibolone in an amount of less than 2.50 mg, preferably 1.25 mg or less, more preferably 0.625 mg or less. At a shelf life of 1.5 years, preferably 2 years these dosage units still comprise less than 5% of OM38 (relative to the amount of Tibolone).

It is another aspect of the present invention to provide dosage units comprising
35 Tibolone in amounts of less than 2.50 mg, preferably 1.25 mg or less, more preferably

0.625 mg or less and comprising at a shelf life of 6 months less than 3 %, preferably 2 % of OM38. The shelf life preferably is extended up to 1 year, preferably 1.5 year, more preferably 2 years.

As used herein shelf life means storage during a specified period under temperature conditions varying from 2-25 °C. Dosage units can be packed e.g. in push-through packs (PTP, blister) and are preferably stored in dark (e.g. enclosed in carton). Alternatively they might also be stored in bottles e.g. high-density polyethylene bottles.

The pharmaceutical dosage units of the present invention will generally take the form of tablets or capsules, but other solid or dry pharmaceutical preparations are included.

Methods for making such dosage units are well known. For example in the standard English language text Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, see especially Part 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture), methods of making tablets, capsules and pills and their respective components are described.

Tablets and capsules are prepared of granulates using dry or wet granulation techniques as disclosed in The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Third edition) L. Lachman, H.A.Lieberman and J. L. Kanig (1986) p 1 -99 and 293 - 345.

The aim of granulation is to improve the flowability and compressibility of the powder mixture. Wet granulation forms the granules by binding the powders (a mixture of a diluent and disintegrant) together with an adhesive. The wet granulation technique employs a solution, suspension or slurry containing a binder, which is usually added to the powder mixture; however the binder may be incorporated dry to the powder mix and the liquid may be added by itself. The wet granulation process is performed in mixers/kneaders or fluid bed systems.

Usually an amount of water is incorporated in the basic granulate ranging from 5.5 - 7 %. Preferably the amount of water incorporated is at least 6%.

After granulation the mass is dried to the desired water content using fluid bed dryers, tray dryers, vacuum dryers or other suitable dryers.

To attain a good distribution of the active (Tibolone) over the total mass, the active is premixed with a part of the granulate, sieved using an oscillating sieve, a high speed sieve or other suitable sieving equipment. Next this mixture is mixed with the remaining part of the granulate and a lubricant. This mixture is compressed to tablets, or filled into capsules.

The following examples are illustrative for the invention and should in no way be interpreted as limiting the scope of the invention.

5

Examples

Example 1

A solution of (7 α ,17 α)-3,3-dimethoxy-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-
10 20-yn-3-one (15 kg) in a mixture of pyridine (630 ml) and ethanol (315 litres) was
mixed with a solution of oxalic acid (750 gr) in water (90 litres) and the mixture was
stirred for 2 hours at approximately 30 °C. The solution was poured out in a mixture of
pyridine (1350 ml) and water (300 litres) and the resulting suspension was filtered. The
crystals were washed with a mixture of water and pyridine and dried under vacuum at 40
15 °C to give (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one containing
0.6% of the corresponding (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-4-en-20-yn-3-
one as indicated by HPLC analysis; a stress test at 45 °C (duration 1 month) indicated a
0.4% increase of the latter compound.

20

Example 2

A solution of (7 α ,17 α)-3,3-dimethoxy-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-
20-yn-3-one (15 kg) in a mixture of pyridine (630 ml) and ethanol (315 litres) was
mixed with a solution of oxalic acid (375 gr) in water (90 litres) and the mixture was
stirred for 3 hours at approximately 30 °C. The solution was poured out in a mixture of
25 pyridine (1350 ml) and water (300 litres) and the resulting suspension is filtered. The
crystals are washed with a mixture of water and pyridine and allowed to age for 3-6 days
at room temperature. Subsequently, the crystals were dried under vacuum at 40 °C to
give (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one containing $\leq$
0.1% of the corresponding (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-4-en-20-yn-3-
30 one as indicated by HPLC analysis; a stress test at 45 °C (duration 1 week) indicated a <
0.1% increase of the latter compound.

127 44

Example 3

The preparation as described in example 2 was repeated. (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one was obtained which contained 0.2 % of the corresponding (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-4-en-20-yn-3-one as indicated by HPLC analysis; a stress test at 45 °C (duration 1 week) indicated a 0.1% increase of the latter compound.

Example 4

A basic granulate was prepared by granulation of a mixture of lactose (diluent), potato starch (disintegrant) and potato starch mucilage (binder) in a fluid bed granulator. The water content of the granulate varied within 5.5% - 6.5%. After granulation, the basic granulate was passed through a conical high speed sieve. Part of the granulate (10 % w/w) was mixed with Tibolone and ascorbyl palmitate using a tumble blender and then passed through a conical high speed sieve.

The Tibolone premix and the remainder of the basic granulate were mixed in a ribbon blender. Magnesium stearate was added and mixed. The final granulate was compressed into round tablets.

The stability of the active compound (Tibolone) in tablets was determined.

Table 1: Content of decomposition product (Org OM38) in percentage of the declared amount of Tibolone per tablet, in tablets containing a various amount of Tibolone, after storage at 25°C and 60% relative humidity.

Storage time (months)	Concentration of Tibolone per tablet			
	0.46	0.96	1.92	2.5
	Amount of Org OM38 formed during storage (in percentage of the declared amount of tibolone)			
0	1.2	0.8	0.5	0.4
6	6.5	3.5	1.8	1.6
12	9.5	5.1	2.7	2.2
18	12.2	6.1	3.3	2.7

Example 5

Tablets of 1.25 mg of Tibolone have been prepared as described in example 4. The tablets were stored at 25°C and 60% relative humidity and the decomposition product (Org OM38) was measured.

5

Table 2: Content of decomposition product (Org OM38) in percentage of the declared amount of Tibolone per tablet. Stability of three development tablet batches (1.25 mg of Tibolone per 65 mg) was assessed (storage at 25°C and 60% relative humidity).

Storage time (months)	Batch no		
	049514001	049515001	049516001
	Amount of Org OM38 formed during storage (in percentage of the declared amount of Tibolone)		
0	0.7;	1.0	1.3
6	2.3	2.6	2.9
12	3.5	3.7	3.8
18	4.3	4.2	4.3
24	5.1	4.9	4.9

10 It can be concluded that the shelf life of tablets containing 1.25 mg of Tibolone per
tablet of 65 mg is borderline .

Example 6

15 Tibolone as prepared as in example 2 was used as the active compound to prepare
tablets as described in example 4. The amount of Org OM38 formed in several batches
during storage was determined.

129 46

Table 3: The stability of six tablet batches (1.25 mg of Tibolone per 65 mg) was assessed (storage at 25°C and 60% relative humidity). The amount of water incorporated in the basic granulate was varied from 6.0% to 6.5%.

Storage time (months)	Batch no					
	TD96.1128	TD96.1132	TD96.1133	162454001	162455001	162456001
	Amount of Org OM38 formed during storage (in percentage of the declared amount of Tibolone)					
0	0.7	0.5	0.5	0.9	0.8	0.9
6	1.3	1.1	1.1	1.8	1.7	1.8
12	1.8	1.5	1.6			
18	2.0	1.5	1.7			
Water content of the basic granulate	6.5	6.5	6.5	6.3	6.1	6.1

Claims

1. A high purity composition comprising (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one, characterized in that the said composition comprises
s (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-4-en-20-yn-3-one in an amount less than 0.5%.
2. The composition according to claim 1 characterized in that the amount of (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-4-en-20-yn-3-one is 0.25% or less.
3. The composition according to claim 1 characterized in that the amount of (7 α ,17 α)-
10 17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-4-en-20-yn-3-one is 0.1% or less.
4. A process for preparing the high purity compositions of claims 1-3 characterized in that crystals of (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one are allowed to age in the presence of water for at least 24 hours.
5. The process according to claim 4 wherein the aging lasts 3-6 days.
- 15 6. The process according to claims 4 or 5 characterized in that the crystals are formed in the last step of the Tibolone synthesis comprising the steps of
 - a. reacting (7 α ,17 α)-3,3-dimethoxy-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one in an organic solvent with a weak acidic aqueous solution
 - b. pouring out the solution in water which is made slightly alkaline
 - 20 c. washing the crystals with water which is made slightly alkaline.
7. A pharmaceutical dosage unit obtainable by admixture of a pharmaceutically suitable solid carrier and the composition according to any one of the claims 1-3.
8. A pharmaceutical dosage unit obtainable by admixture of a pharmaceutically suitable solid carrier and the composition obtainable by the process of claims 4-6.
- 25 9. A dosage unit comprising a pharmaceutically suitable solid carrier and (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one in an amount of less than 2.50 mg and having a shelf life specification comprising less than 5% of (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-4-en-20-yn-3-one.
10. The dosage unit according to claim 9 characterized in that (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one is present in an amount of 1.25 mg
30 or less.

131 48

- 11 -

11. The dosage unit according to claim 9 characterized in that (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one is present in an amount of 0.625 mg or less.
12. The dosage unit according to claims 9-11 wherein the shelf life is 1.5 , more
5 preferably 2 years.
13. The dosage unit according to claim 9-11 wherein at a shelf life period of 6 months the amount of (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-17-pregn-4-en-20-yn-3-one is 3 % or less, more preferably 2% or less.
14. The dosage unit according to claim 13 wherein the shelf life period is 1, preferably
10 1 ½ year, more preferably 2 years.

132

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Emilio Ferrero
Apoderado

Oficio N° 4292

ASUNTO: Radicación PCT N° 05-58822
 Trámite 011
 Evento 379
 Actuación 440
 Folios 010

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

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

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



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

21 ABR. 2006

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021

Genes B74.1. ~~0000000000~~

Charles Adams

11/16/08
210108