



No. 13-157114- -00003-0000

Fecha: 2013-11-12 11:19:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 47

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

1. Oposición a solicitud de:

- ☒ Patente de invención
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: 13 157114

Solicitante: PURDUE PHARMA L.P.

Apoderado: LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ

Título de la Nueva Creación: FORMAS DE DOSIS DE LIBERACIÓN CONTROLADA ENCERRADAS RESISTENTES A MANIPULACIONES INDEBIDAS

Gaceta: 673

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural ☒ Persona Jurídica
PROCAPS S.A.

Nombre o denominación /Razón social completa

WALTER TANAKA TATEKAWA

Nombre del representante legal

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

Número 890106527-5 _____

Dirección. CALLE 80 78B 201 _____ Ciudad BARRANQUILLA
Teléfono 055 3719900 Fax: _____ Correo electrónico _____

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

3. Datos del representante o apoderado:

MORENO BOHORQUEZ ELIANA ISaura

51.975.664

83823

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección del representante

CRA 13 119-95 OFICINA 104

Dirección electrónica
negocios@optimum-co.com

No. Fax
(571)6121979

Número telefónico
(571)2131213

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

4. Fundamentos de la oposición

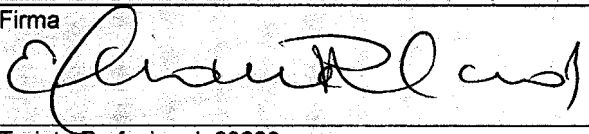
Causal: Art14, 16, 18,20 y 30 de la decisión 486 de la CAN no cumple con los requisitos De patentabilidad.

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

Prórroga: SI ☐ NO ☐

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poder, si fuera el caso.
- ☒ Fundamentos de la oposición. Se anexan 7 folios (obligatorios indicar cuántos).
- ☒ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 19 folios (obligatorios indicar cuántos)
- ☒ Copias para traslado.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre del Firmante	Firma
ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ	
CC. 51.975.664	Tarjeta Profesional: 83823

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 113929

Bogotá D.C., Noviembre 12 de 2013 - 10:47:01

RECIBIDO DE : PROCAPS S.A. NI 890.106.527

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495525984	30/08/2013	650.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	325.000.00	325.000.00
12		OPOSICION POR CADA CLASE-MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		\$325.000.00
			=====	=====

SON: **TRESCIENTOS VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-157114-00003-0000

Fecha: 2013-11-12 11:19:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 47

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

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

, Noviembre 12 de 2013 - 10:47:03

Señor Director,

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 13 157114

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
*"FORMAS DE DOSIS DE LIBERACIÓN CONTROLADA
ENCERRADAS RESISTENTES A MANIPULACIONES
INDEBIDAS"*

Solicitante : PURDUE PHARMA L.P.

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 673 del 15 de agosto de 2013

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad PROCAPS S.A. conformada bajo las leyes de la República de Colombia 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 *"FORMAS DE DOSIS DE LIBERACIÓN CONTROLADA ENCERRADAS RESISTENTES A MANIPULACIONES*

Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 Tel (571) 2 13 12 13 - 6 20 50 21 - Fax (571) 6 12 19 79

E-mail: negocios@optimum-co.com - www.optimum-co.com

Bogotá Colombia

INDEBIDAS", cuyo titular PURDUE PHARMA L.P., y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular analgésicos. 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 3 de julio de 2013, reivindicando prioridad bajo la solicitud US201061426306P del 2010-12-22; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 673 del 15 de agosto de 2013, cuya publicación internacional corresponde a la WO2012085656 del 2012-06-28.

2.2. La solicitud colombiana 13 157114 objeto de la presente oposición se refiere a una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende: un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un primer material de matriz, y una cubierta que encierra el núcleo y que comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersado en un segundo material de matriz; donde la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, según se mide mediante una disolución in vitro en un Aparato USP 1 (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

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

- D1: US2009081290 publicada el 26 de marzo de 2009.

2.4. Ahora bien, el documento D1, se refiere a formas de dosificación farmacéuticas, por ejemplo, para una forma de dosificación resistente a la manipulación que incluye un analgésico opioide y los procesos de fabricación, usos y métodos de tratamiento de los mismos. Particularmente, D1 en el ejemplo 12 describe una forma sólida de dosificación oral compuesta de un núcleo de matriz que comprende oxicodona y una cubierta de núcleo. Particularmente este ejemplo se

refiere a una forma sólida que comprenden 10 mg de clorhidrato de oxicodona, que incluyen comprimidos de núcleo tal como se presenta en el Ejemplo 2.3 e ilustra su fabricación y configuración de recubrimiento por una capa de óxido de polietileno para proporcionar un retardo de la liberación. Este documento, por lo tanto, se anticipa el concepto general único que une los diferentes temas contenidos en la presente solicitud. Por lo tanto, este concepto no puede servir como único concepto inventivo general para buscar patentabilidad. Ahora bien, D1 también define en los párrafos [0006] a [0018] además del ejemplo 12, una forma de dosificación de liberación controlada compuesto de un núcleo de matriz y una capa de recubrimiento, cada uno a partir de óxido de polietileno, en el que el núcleo comprende el opioide analgésico tal como oxicodona HCl. El método se produce mediante el recubrimiento por compresión y curado. Las formas de dosificación de D1 son resistentes a la manipulación y proporcionan una cinética de liberación sustancialmente idénticos independientes de la forma de dosificación. Como se evidencia, esta anterioridad define la misma materia que comprende la presente solicitud. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 13 157114 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.8.1 CARENCIA 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, el 22 de diciembre de 2010, ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende: un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un primer material de matriz, y una cubierta que encierra el núcleo y que comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersado en un segundo material de matriz, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

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

2.10 Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada ***“FORMAS DE DOSIS DE LIBERACIÓN CONTROLADA ENCERRADAS RESISTENTES A MANIPULACIONES INDEBIDAS”***, cuyo titular

PURDUE PHARMA L.P, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 673 del 15 de agosto de 2013.

3. PRUEBAS

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

- D1: US2009081290 publicada el 26 de marzo de 2009.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.2. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

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

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de PROCAPS S.A.
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: US2009081290 publicada el 26 de marzo de 2009.

Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 Tel (571) 2 13 12 13 - 6 20 50 21 - Fax (571) 6 12 19 79

Email: negocios@optimum-co.com - www.optimum-co.com

Bogotá Colombia



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,

ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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

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

ANEXO 1



US 20090081290A1

(19) **United States**

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

(10) **Pub. No.: US 2009/0081290 A1**

(43) **Pub. Date: Mar. 26, 2009**

(54) **TAMPER RESISTANT DOSAGE FORMS**

Related U.S. Application Data

(75) **Inventors:** **William H. McKenna**, Yonkers, NY (US); **Richard O. Mannion**, Furlong, PA (US); **Edward P. O'Donnell**, Basking Ridge, NJ (US); **Hatyong H. Huang**, Princeton, NJ (US)

(60) Provisional application No. 60/840,244, filed on Aug. 25, 2006.

Publication Classification

Correspondence Address:

DARBY & DARBY P.C.
P.O. BOX 770, Church Street Station
New York, NY 10008-0770 (US)

(51) **Int. Cl.**
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **424/468; 424/486; 514/772.3; 514/282; 424/501**

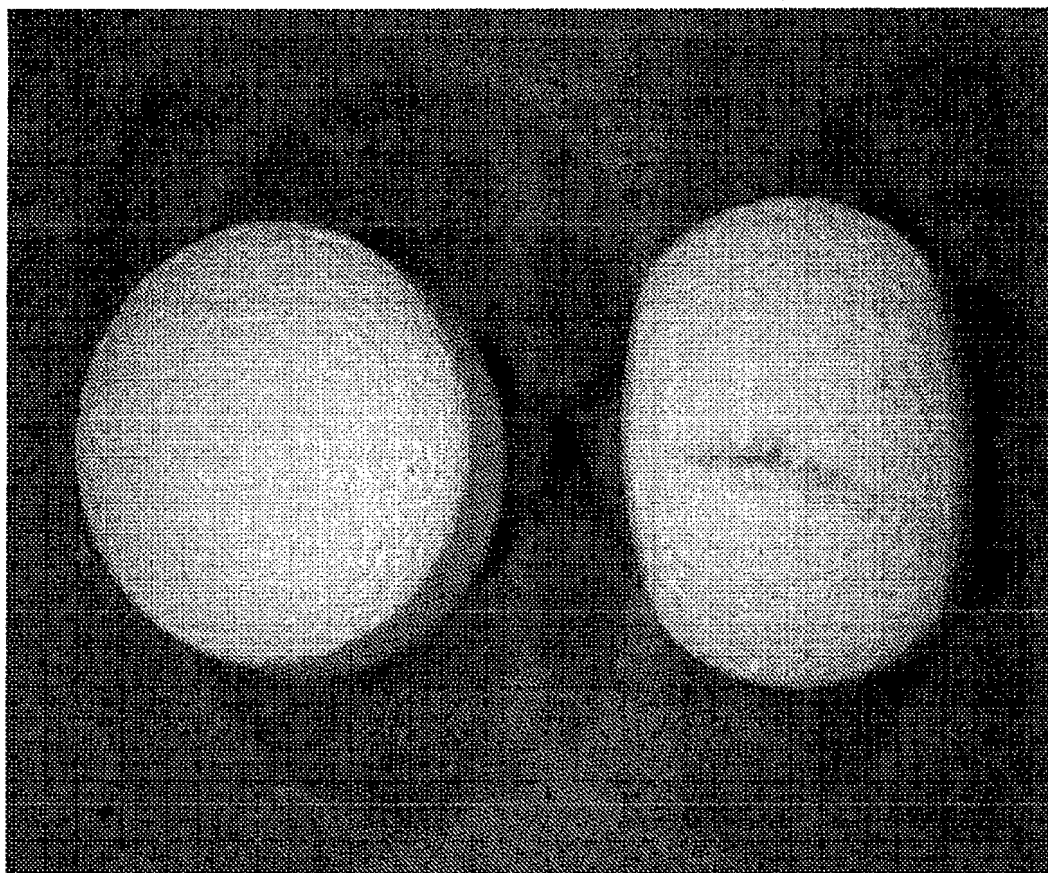
(73) **Assignee:** **Purdue Pharma L.P.**, Stamford, CT (US)

(57) **ABSTRACT**

(21) **Appl. No.:** **11/844,872**

The present invention relates to pharmaceutical dosage forms, for example to a tamper resistant dosage form including an opioid analgesic, and processes of manufacture, uses, and methods of treatment thereof.

(22) **Filed:** **Aug. 24, 2007**



TAMPER RESISTANT DOSAGE FORMS

[0001] This application claims priority from U.S. Provisional Application Ser. No. 60/840,244, filed Aug. 25, 2006, the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present invention relates to pharmaceutical dosage forms, for example to a tamper resistant dosage form including an opioid analgesic, and processes of manufacture, uses, and methods of treatment thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] Pharmaceutical products are sometimes the subject of abuse. For example, a particular dose of opioid agonist may be more potent when administered parenterally as compared to the same dose administered orally. Some formulations can be tampered with to provide the opioid agonist contained therein for illicit use. Controlled release opioid agonist formulations are sometimes crushed, or subject to extraction with solvents (e.g., ethanol) by drug abusers to provide the opioid contained therein for immediate release upon oral or parenteral administration.

[0004] Controlled release opioid agonist dosage forms which can liberate a portion of the opioid upon exposure to ethanol, can also result in a patient receiving the dose more rapidly than intended if a patient disregards instructions for use and concomitantly uses alcohol with the dosage form.

[0005] There continues to exist a need in the art for pharmaceutical oral dosage forms comprising an opioid agonist without significantly changed opioid release properties when in contact with alcohol and/or with resistance to crushing.

OBJECTS AND SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] It is an object of certain embodiments of the present invention to provide an oral extended release dosage form comprising an active agent such as an opioid analgesic which is tamper resistant.

[0007] It is an object of certain embodiments of the present invention to provide an oral extended release dosage form comprising an active agent such as an opioid analgesic which is resistant to crushing.

[0008] It is an object of certain embodiments of the present invention to provide an oral extended release dosage form comprising an active agent such as an opioid analgesic which is resistant to alcohol extraction and dose dumping when concomitantly used with or in contact with alcohol.

[0009] In certain embodiments, the present invention is directed to a solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation in the form of a tablet or multi particulates, wherein the tablet or the individual multi particulates can be at least flattened without breaking, characterized by a thickness of the tablet or of the individual multi particulate after the flattening which corresponds to no more than about 60% of the thickness of the tablet or the individual multi particulate before flattening, and wherein said flattened tablet or the flattened multi particulates provide an in-vitro dissolution rate, when measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C., characterized by the percent amount of active released at 0.5 hours of dissolution

that deviates no more than about 20% points from the corresponding in-vitro dissolution rate of a non-flattened reference tablet or reference multi particulates.

[0010] In certain embodiments, the present invention is directed to a solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation in the form of a tablet or multi particulates, wherein the tablet or the individual multi particulates can at least be flattened without breaking, characterized by a thickness of the tablet or the individual multi particulate after the flattening which corresponds to no more than about 60% of the thickness of the tablet or the individual multi particulate before flattening, and wherein the flattened or non flattened tablet or the flattened or non flattened multi particulates provide an in-vitro dissolution rate, when measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) comprising 40% ethanol at 37° C., characterized by the percent amount of active released at 0.5 hours of dissolution that deviates no more than about 20% points from the corresponding in-vitro dissolution rate measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C. without ethanol, using a flattened and non flattened reference tablet or flattened and non flattened reference multi particulates, respectively.

[0011] In certain embodiments, the present invention is directed to a solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

[0012] (1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000; and

[0013] (2) at least one active agent; and

[0014] wherein the composition comprises at least about 80% (by wt) polyethylene oxide.

[0015] According to certain such embodiments the active agent is oxycodone hydrochloride and the composition comprises more than about 5% (by wt) of the oxycodone hydrochloride.

[0016] In certain embodiments, the present invention is directed to a solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

[0017] (1) at least one active agent;

[0018] (2) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000; and

[0019] (3) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, a molecular weight of less than 1,000,000.

[0020] In certain embodiments, the present invention is directed to a process of preparing a solid oral extended release pharmaceutical dosage form,

comprising at least the steps of:

[0021] (a) combining at least

[0022] (1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000, and

[0023] (2) at least one active agent, to form a composition;

[0024] (b) shaping the composition to form an extended release matrix formulation; and

before and after the flattening and the dissolution profiles were evaluated on separate samples. The results are presented in Table 1.1.

[0394] As a further tamper resistance test, the cured tablets were subjected to a breaking strength test applying a force of a maximum of 196 Newton using a Schleuniger 2E/106 Apparatus to evaluate the resistance to breaking. The results are also presented in Table 1.1.

[0395] In addition, cured tablets were tested in vitro using ethanol/SGF media at ethanol concentrations of 0%, 20% and 40% to evaluate alcohol extractability. Testing was performed using USP Apparatus 2 (paddle) at 50 rpm in 500 ml of media at 37° C., using a Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 20, UV at 220 nM. Sample time points include 0.5 and 1 hour. The results are also presented in Table 1.2.

TABLE 1.1

		Cured		
		Uncured whole	Whole	Flattened by 7 hammer strikes
Tablet Dimensions	Thickness (mm)	4.52 ¹	4.39 ¹	2.23 ²
	Diameter (mm)	—	7.56 ¹	10.27 ²
	Breaking strength (N)	—	196+ ³	—
	Diameter (mm) post breaking strength test	—	7.33 ¹	—
Dissolution (% Released) (n = 3 tabs per vessel)	0.5 hr	13	34	33
	1 hr	18	46	45
	2 hr	28	63	62
	4 hr	43	81	83
	8 hr	65	86	87
	17 hr	85	86	87

¹n = median of 3 measurements

²n = median of 5 measurements

³196+ means that subjected to the maximum force of 196 Newton the tablets did not break, n = median of 3 measurements

TABLE 1.2

		Dissolution (% Released) (n = 2 tabs per vessel)					
		0% Ethanol Concentration in SGF		20% Ethanol Concentration in SGF		40% Ethanol Concentration in SGF	
Time		uncured	cured	uncured	cured	uncured	cured
0.5		13	37	13	32	11	33
1		22	50	21	46	22	43

Example 2

[0396] In Example 2 three different 100 mg tablets including 10 and 20 mg of Oxycodone HCl were prepared using high molecular weight polyethylene oxide and optionally hydroxypropyl cellulose.

Compositions:

[0397]

Ingredient	Example 2.1 mg/unit	Example 2.2 mg/unit	Example 2.3 mg/unit
Oxycodone HCl	10	20	10
Polyethylene Oxide (MW: approximately 4,000,000; Polyox™ WSR301)	90	80	85
Hydroxypropyl Cellulose (Klucel™ HXF)	0	0	5
Total	100	100	100

Process of Manufacture:

[0398] The processing steps to manufacture tablets were as follows:

[0399] 1. Oxycodone HCl, Polyethylene Oxide and Hydroxypropyl Cellulose were dry mixed in a low/high shear Black & Decker Handy Chopper dual blade mixer with a 1.5 cup capacity.

[0400] 2. Step 1 blend was compressed to target weight on a single station tablet Manesty Type F 3 press.

[0401] 3. Step 2 tablets were spread onto a tray placed in a Hotpack model 435304 oven at 70-75° C. for approximately 6 to 9 hours to cure the tablets.

[0402] In vitro testing including testing for tamper resistance (bench press and breaking strength test) was performed as follows.

[0403] The cured tablets were tested in vitro using USP Apparatus 2 (paddle) at 50 rpm in 500 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C., using a Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 20, UV at 220 nM. Cured tablets and cured flattened tablets were tested. The tablets were flattened using 2500 psi with a Carver style bench press to impart physical tampering. The results are presented in Table 2.

[0404] As a further tamper resistance test, the cured tablets were subjected to a breaking strength test applying a force of a maximum of 196 Newton using a Schleuniger 2E/106 Apparatus to evaluate the resistance to breaking. The results are presented in Table 2.

TABLE 2

		Example 2.1		Example 2.2		Example 2.3	
		Whole (n = 6)	Flattened by bench press	Whole (n = 2)	Flattened by bench press	Whole (n = 5)	Flattened by bench press
Tablet Dimensions	Thickness (mm)	3.36	0.58	3.14	0.84	3.48	0.49
	Diameter (mm)	6.48	12.80	6.58	13.44	6.46	12.86

TABLE 2-continued

		Example 2.1		Example 2.2		Example 2.3	
		Whole (n = 6)	Flattened by bench press	Whole (n = 2)	Flattened by bench press	Whole (n = 5)	Flattened by bench press
	Thickness (%)	—	17.3	—	26.8	—	14.0
	Breaking strength (N)	196+ ¹	n/a	196+ ¹	n/a	196+ ¹	n/a
Dissolution (% Released) (n = 1)	0.5 hr	34	46	42	50	40	56
	1 hr	50	62	57	71	55	72
	2 hr	72	78	78	91	77	89
	4 hr	81	82	95	93	93	100
	8 hr	82	82	95	93	94	100
	12 hr	83	82	96	94	95	101

¹196+ means that subjected to the maximum force of 196 Newton the tablets did not break

Example 3

[0405] In Example 3a 200 mg tablet prepared including 10 mg oxycodone HCl and high molecular weight polyethylene oxide were prepared.

Composition:

[0406]

Ingredient	mg/unit	%
Oxycodone HCl	10	5
Polyethylene Oxide (MW: approximately 4,000,000; Polyox [™] WSR301)	188	94
Magnesium Stearate	2	1
Total	200	100

Process of Manufacture:

[0407] The processing steps to manufacture tablets were as follows:

[0408] 1. Oxycodone HCl, Polyethylene Oxide and Magnesium Stearate were dry mixed in a low/high shear Black & Decker Handy Chopper dual blade mixer with a 1.5 cup capacity.

[0409] 2. Step 1 blend was compressed to target weight on a single station tablet Manesty Type F 3 press.

[0410] 3. Step 2 tablets were placed onto a tray placed in a Hotpack model 435304 oven at 70° C. for 1 to 14 hours to cure the tablets.

[0411] In vitro testing including testing for tamper resistance (breaking strength test) was performed as follows:

[0412] The tablets were tested in vitro using USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C., using a Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 20 USP Apparatus, UV at 220 nm, after having been subjected to curing for 2, 3, 4, 8, and 14 hours. Tablet dimensions of the uncured and cured tablets and dissolution results are presented in Table 3.

[0413] As a further tamper resistance test, the cured and uncured tablets were subjected to a breaking strength test applying a force of a maximum of 196 Newton using a Schleuniger 2E/106 Apparatus to evaluate the resistance to breaking. The results are presented in Table 3.

TABLE 3

		Un-	Cure Time (hours)				
		Cured ²	1 ¹	2 ¹	4 ¹	8 ¹	14 ²
Tablet Dimensions	Weight (mg)	208	208	209	209	208	210
	Thickness (mm)	4.74	5.17	5.25	5.17	5.17	4.85
	Diameter (mm)	7.93	7.85	7.80	7.75	7.69	7.64
	Breaking strength (N)	176	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³
	Dissolution (% Released) (n = 2)	0.5 hr Not tested	1 hr Not tested	2 hr 16	4 hr 11	8 hr 15	12 hr 33
				23	28	36	50
				34	45	58	69
				54	69	83	87
				81	83	92	93
				96	83	92	94

¹Tablet dimensions n = 4

²Tablet dimensions n = 10

³196+ means that subjected to the maximum force of 196 Newton the tablets did not break.

without enzymes (SGF) at 37° C. using an on Waters Alliance System equipped with a Waters Novapak C₁₈ 3.9 mm×150 mm column, using a mobile phase consisting of a mixture of acetonitrile, SDS, and mono basic sodium phosphate buffer (pH 2.9). Detection was done with a PDA detector. Sample time points include 1, 2, 4, 8, 12, 18, and 22 hours.

TABLE 10

USP Apparatus 2		
Dissolution (% Released) (n = 6)	1 hr	19
	2 hr	30
	4 hr	48
	8 hr	77
	12 hr	95
	18 hr	103
	22 hr	104

Example 11

[0528] A further tablet comprising 12 mg of hydromorphone hydrochloride was prepared.

Composition:

[0529]

mg/unit	
Tablet	
Hydromorphone HCl	12
Polyethylene Oxide (MW: approximately 7,000,000; Polyox [™] WSR 303)	681
Magnesium Stearate	7
Total	700
Total Batch size (kg) (amount manufactured)	122.53
Film Coating	
Opadry white film coating concentrate formula Y-5-18024-A	21
Coating Batch Size (kg)	80

The processing steps to manufacture tablets were as follows:

- [0530] 1. The hydromorphone HCl and magnesium stearate were passed through a Sweco Sifter equipped with a 20 mesh screen, into separate suitable containers.
- [0531] 2. A Gemco “V” blender (with I bar)—10 cu. ft. was charged in the following order:
- [0532] Approximately 60 kg of the polyethylene oxide WSR 303
- [0533] Hydromorphone hydrochloride
- [0534] 3. The remaining polyethylene oxide WSR 303 was charged into the Gemco “V” blender.
- [0535] 4. Step 4 materials were blended for 10 minutes with the I bar on.
- [0536] 5. Magnesium stearate was charged into the Gemco “V” blender.
- [0537] 6. Step 5 materials were blended for 3 minutes with the I bar off.

- [0538] 7. Step 6 blend was charged into clean, tared, stainless steel containers.
- [0539] 8. Step 7 blend was compressed to target weight on a 40 station tablet press at 150,000 tph speed using ½ inch standard round, concave (plain) tooling.
- [0540] 9. Step 8 tablets were loaded into a 48 inch Accela-Coat coating pan at a load of 80.000 kg.
- [0541] 10. The pan speed was set to 1.8 rpm and the tablet bed was heated by setting the exhaust air temperature to achieve a target inlet temperature of approximately 80° C. The tablets were cured for 1.25 hours at the following inlet temperature range 75-85° C.
- [0542] 11. At the end of curing and onset of cooling, the tablet bed began to agglomerate (tablets sticking together). The pan speed was increased up to 10 rpm, and the tablets separated.
- [0543] 12. The pan speed was continued at approximately 10 rpm and the tablet bed was cooled using an exhaust air temperature to achieve a 25° C. inlet temperature until the exhaust temperature achieves 30-34° C.
- [0544] 13. The tablet bed was warmed using an exhaust air temperature to target a 55° C. inlet temperature. The film coating was started once the outlet temperature approached 39° C. and continued until the target weight gain of 3% was achieved.
- [0545] 14. After coating was completed, the pan speed was set to 1.5 rpm and the exhaust temperature was set to 27° C., the airflow was maintained at the current setting and the system cooled to an exhaust temperature of 27-30° C.
- [0546] 15. The tablets were discharged.

In vitro testing was performed as follows:

[0547] Coated tablets were tested in vitro using USP Apparatus 2 (paddle) at 75 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C. using an a Waters Alliance System equipped with a Waters Novapak C₁₈ 3.9 mm×150 mm column, using a mobile phase consisting of a mixture of acetonitrile, SDS, and mono basic sodium phosphate buffer (pH 2.9). Detection was done with a PDA detector. Sample time points include 1, 2, 4, 8, 12, 18, 22, and 24 hours. The results are presented in Table 11.

TABLE 11

USP Apparatus 2		
Dissolution (% Released) (Mean n = 6)	1 hr	12
	2 hr	19
	4 hr	29
	8 hr	46
	12 hr	60
	18 hr	76
	22 hr	84
	24 hr	88

Example 12

[0548] Two further examples comprising 10 mg of oxycodone hydrochloride which include core tablets as presented in Example 2.3 were manufactured which were coated by a polyethylene oxide coating to provide a delay of the release.

Composition: Core Tablet

[0549]

Ingredient	mg/unit
Oxycodone HCl	10
Polyethylene Oxide (MW: approximately 4,000,000; Polyox™ WSR301)	85
Hydroxypropyl Cellulose (Klucel™ HXF)	5
Total Tablet Core	100

Composition: Compression Coat Over Core Tablet

[0550]

Ingredient	Example 12.1 mg/unit	Example 12.2 mg/unit
Polyethylene Oxide (MW: approximately 4,000,000; Polyox™ WSR301)	200	100
Core tablet	100	100
Total Tablet Weight	300	200

Process of Manufacture:

[0551] The processing steps to manufacture tablets were as follows:

[0552] 1. A tablet from Example 2.3 was used as the tablet core.

[0553] 2. A single station Manesty Type F 3 tablet press was equipped with 0.3125 inch, round, standard concave plain tooling.

[0554] 3. For Example 12.1, approximately 100 mg of Polyethylene Oxide was placed in the die, the tablet core was manually centered in the die (on top of the powder bed), an additional 100 mg of Polyethylene Oxide was placed on top of the tablet in the die.

[0555] 4. The materials were manually compressed by turning the compression wheel.

[0556] 5. For Example 12.2, approximately 50 mg of Polyethylene Oxide was placed in the die, the tablet core was manually centered in the die (on top of the powder bed), an additional 50 mg of Polyethylene Oxide was placed on top of the tablet in the die.

[0557] 6. The materials were manually compressed by turning the compression wheel.

[0558] 7. Step 4 and step 6 tablets were placed onto a tray placed in a Hotpack model 435304 oven targeting 75° C. for 3 hours to cure the compression coated tablets.

In vitro testing was performed as follows:

[0559] The tablets were tested in vitro using USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C., using a Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 20 USP Apparatus, UV at 220 nm. The cured compression coated tablet dimensions and dissolution results are presented in Table 12.

TABLE 12

		Example 12.1		Example 12.2	
Tablet	Weight (mg)	304	312	209	210
Dimensions	Thickness (mm)	5.62	5.73	5.24	5.29
	Diameter (mm)	9.10	9.10	7.61	7.54
Dissolution	0.5 hr	0		1	
(% Released)	1 hr	0		15	
(n = 2)	2 hr	1		47	
	4 hr	9		95	
	8 hr	82		96	
	12 hr	97		96	

Example 13

[0560] In Example 13, five different 156 mg tablets (Examples 13.1 to 13.5) including 10, 15, 20, 30 and 40 mg of Oxycodone HCl were prepared using high molecular weight polyethylene oxide.

Compositions:

[0561]

	Example 13.1 mg/unit	Example 13.2 mg/unit	Example 13.3 mg/unit	Example 13.4 mg/unit	Example 13.5 mg/unit
Ingredient					
Oxycodone HCl	10	15	20	30	40
Polyethylene oxide (MW: approximately 4,000,000; Polyox™ WSR-301)	138.5	133.5	128.5	118.5	108.5
Magnesium Stearate	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Total Core Tablet Weight (mg)	150	150	150	150	150
Total Batch size	10 kg	10 kg	10 kg	10 kg	10 kg
Coating					
Opadry film coating	6	6	6	6	6
Total Tablet Weight (mg)	156	156	156	156	156
Coating Batch Size (kg)	8.754	9.447	9.403	8.717	8.902

The processing steps to manufacture tablets were as follows:

[0562] 1. A Patterson Kelly “V” blender (with I bar)—16 quart was charged in the following order:

[0563] Approximately ½ of the polyethylene oxide WSR 301

[0564] Oxycodone hydrochloride

[0565] Remaining polyethylene oxide WSR 301

[0566] 2. Step 1 materials were blended for 5 minutes with the I bar on.

[0567] 3. Magnesium stearate was charged into the “V” blender.

[0568] 4. Step 3 materials were blended for 1 minute with the I bar off.

[1018] The results show that Example 14.5 tablets are bioequivalent to OxyContin® 40 mg tablets in the fasted state.

[1019] The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments disclosed in the examples which are intended as illustrations of a few aspects of the invention and any embodiments that are functionally equivalent are within the scope of this invention. Indeed, various modifications of the invention in addition to those shown and described herein will become apparent to those skilled in the art and are intended to fall within the scope of the appended claims.

[1020] A number of references have been cited, the entire disclosures of which are incorporated herein by reference for all purposes.

1. A process of preparing a solid oral extended release pharmaceutical dosage form, comprising at least the steps of:

(a) combining at least

(1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000, and

(2) at least one active agent, to form a composition;

(b) shaping the composition to form an extended release matrix formulation; and

(c) curing said extended release matrix formulation comprising at least a curing step of subjecting the extended release matrix formulation to a temperature which is at least the softening temperature of said polyethylene oxide for a time period of at least about 1 minute.

2. The process of claim 1, wherein in step c) the extended release matrix formulation is subjected to a temperature which is at least the softening temperature of said polyethylene oxide for a time period of at least about 5 minutes.

3. The process of claim 1, wherein in step c) the extended release matrix formulation is subjected to a temperature which is at least the softening temperature of said polyethylene oxide for a time period of at least about 15 minutes.

4. The process of claim 1, wherein in step b) the composition is shaped to form an extended release matrix formulation in the form of tablet.

5. The process of claim 4, wherein in step b) the composition is shaped by direct compression of said composition.

6. The process of claim 1, wherein in step c) the extended release matrix formulation is subjected to a temperature of at least about 60° C. or at least about 62° C., preferably at least about 68° C., at least about 70° C., at least about 72° C. or at least about 75° C.

7. The process of claim 6, wherein the extended release matrix formulation is subjected to a temperature of from about 62° C. to about 90° C., from about 65° C. to about 90° C. or from about 68° C. to about 90° C.

8. The process of claim 6, wherein the extended release matrix formulation is subjected to a temperature of at least about 62° C. or at least about 68° C. for a time period of from about 1 minute to about 5 hours or from about 5 minutes to about 3 hours.

9. The process of claim 6, wherein the extended release matrix formulation is subjected to a temperature of at least about 62° C. or at least about 68° C. for a time period of at least about 15 minutes.

10. The process of claim 6, wherein the dosage form is subjected to a temperature of at least about 60° C. or at least about 62° C., preferably at least about 68° C., at least about 70° C., at least about 72° C. or at least about 75° C. or from

about 62° C. to about 85° C. for a time period of at least about 15 minutes, at least about 30 minutes, at least about 60 minutes or at least about 90 minutes.

11. The process of claim 1, wherein the extended release matrix formulation in step c) is subjected to a temperature of at least about 60° C. or at least about 62° C., but less than about 90° C. or less than about 80° C.

12. The process of claim 1, wherein the curing step c) takes place in an oven with an inside temperature.

13. The process of claim 12, wherein the temperature of step c) is the target inside temperature of the oven and wherein the curing step starts when the inside temperature of the oven reaches said temperature, and the curing step ends either when the heating is stopped or at least reduced and the inside temperature of the oven subsequently drops below said temperature by more than about 10° C. or below about 62° C., in a plateau-like temperature profile or when the inside temperature of the oven drops below said temperature in a parabolic or triangular temperature profile.

14. The process of claim 13, wherein the temperature profile during the curing step shows a plateau-like form and wherein said temperature is preferably at least about 68° C. and the curing time is preferably in the range of from about 30 minutes to about 20 hours.

15. The process of claim 1, wherein the curing step c) takes place in a convection curing device comprising an inlet air temperature, an exhaust air temperature and/or a temperature probe.

16. The process of claim 15, wherein the temperature of step c) is defined to be the target inlet air temperature and wherein the curing step starts when the inlet air temperature reaches said temperature and the curing step ends either when the heating is stopped or at least reduced and the inlet air temperature subsequently drops below said temperature by more than about 10° C. or below about 62° C., in a plateau-like temperature profile or when the inlet air temperature drops below said temperature in a parabolic or triangular temperature profile.

17. The process of claim 16, wherein the temperature profile during the curing step shows a plateau-like form and wherein said temperature is preferably at least about 72° C. and the curing time is preferably in the range of from about 15 minutes to about 2 hours.

18. The process of claim 15, wherein the temperature of step c) is the target exhaust air temperature and wherein the curing step starts when the exhaust air temperature reaches said temperature and the curing step ends either when the heating is stopped or at least reduced and the exhaust air temperature subsequently drops below said temperature by more than about 10° C. or below about 62° C., in a plateau-like temperature profile or when the exhaust air temperature drops below said temperature in a parabolic or triangular temperature profile.

19. The process of claim 18, wherein the temperature profile during the curing step shows a plateau-like form and wherein said temperature is preferably at least about 68° C. and the curing time is preferably in the range of from about 1 minute to about 2 hours.

20. The process of claim 15, wherein the temperature of step c) is the target temperature of the extended release matrix formulations and wherein the curing step starts when the temperature of the extended release matrix formulations reaches said temperature and the curing step ends either when the heating is stopped or at least reduced and the temperature

of the extended release matrix formulations subsequently drops below said temperature by more than about 10° C. or below about 62° C., in a plateau-like temperature profile or when the temperature of the extended release matrix formulations drops below said temperature in a parabolic or triangular temperature profile.

21. The process of claim 15, wherein the temperature of step c) is the target temperature measured using a temperature probe and wherein the curing step starts when the temperature measured using the temperature probe reaches said temperature and the curing step ends either when the heating is stopped or at least reduced and the temperature measured using the temperature probe subsequently drops below said temperature by more than about 10° C. or below about 62° C., in a plateau-like temperature profile or when the temperature measured using the temperature probe drops below said temperature in a parabolic or triangular temperature profile.

22. The process of claim 21, wherein the temperature profile during the curing step shows a plateau-like form and wherein said temperature is preferably at least about 68° C. and the curing time is preferably in the range of from about 15 minutes to about 2 hours.

23. The process of claim 1, wherein the curing step c) takes place in a bed of free flowing extended release matrix formulations.

24. The process of claim 23, wherein the curing takes place in a coating pan.

25. The process of claim 1, comprising a further step of coating the cured extended release matrix formulation.

26. The process of claim 25, comprising the steps of:

(a) combining at least

(1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000, and

(2) at least one active agent, to form a composition;

(b) shaping said composition to form the extended release matrix formulation in the form of a tablet by direct compression;

(c) curing said tablet by

subjecting a bed of free flowing tablets to a temperature from about 62° C. to about 90° C. for a time period of at least about 1 minute in a coating pan and subsequently cooling the bed of free flowing tablets to a temperature of below about 50° C.;

and subsequently

(d) coating the dosage form in said coating pan.

27. A process of preparing a solid oral extended release pharmaceutical dosage form, comprising at least the steps of:

(a) combining at least

(1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000, and

(2) at least one active agent, to form a composition;

(b) shaping the composition to form an extended release matrix formulation; and

(c) curing said extended release matrix formulation comprising at least a curing step wherein said polyethylene oxide at least partially melts.

28. The process of claim 27, wherein in step b) the composition is shaped to form an extended release matrix formulation in the form of tablet.

29. The process of claim 28, wherein in step b) the composition is shaped by direct compression of said composition.

30. The process of claim 29, wherein at least about 20%, at least about 40% or at least about 75% of the high molecular weight polyethylene oxide melts.

31. The process of claim 30, wherein about 100% of the high molecular weight polyethylene oxide melts.

32. The process of claim 27, wherein the curing step c) takes place in an oven.

33. The process of claim 27, wherein the curing step c) takes place in a convection curing device.

34. The process of claim 27, wherein the curing step c) takes place in a bed of free flowing extended release matrix formulations.

35. The process of claim 34, wherein the curing takes place in a coating pan.

36. The process of claim 27, comprising a further step of coating the cured extended release matrix formulation.

37. The process of claim 1, wherein the active agent is an opioid analgesic.

38. The process of claim 37 wherein the opioid analgesic is selected from the group of alfentanil, allylprodine, alphaprodine, anileridine, benzylmorphine, bezitramide, buprenorphine, butorphanol, clonitazene, codeine, desomorphine, dextromoramide, dezocine, diampromide, diamorphine, dihydrocodeine, dihydromorphine, dimenoxadol, dimepethanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone, eptazocine, ethoheptazine, ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etonitazene, etorphine, dihydroetorphine, fentanyl and derivatives, hydrocodone, hydromorphone, hydroxypethidine, isomethadone, ketobemidone, levorphanol, levophenacymorphan, lofentanil, meperidine, meptazinol, metazocine, methadone, metopon, morphine, myrophine, narceine, nicomorphine, norlevorphanol, normethadone, nalorphine, nalbuphene, normorphine, norpipanone, opium, oxycodone, oxymorphone, papaveretum, pentazocine, phenadoxone, phenomorphan, phenazocine, phenoperidine, piminodine, piritramide, propheptazine, promedol, properidine, propoxyphene, sufentanil, tilidine, tramadol, pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof, mixtures of any of the foregoing.

39. The process of claim 37, wherein the opioid analgesic is selected from the group of codeine, morphine, oxycodone, hydrocodone, hydromorphone, or oxymorphone or pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof, mixtures of any of the foregoing.

40. The process of claim 39, wherein the opioid analgesic is oxycodone hydrochloride and the dosage form comprises from about 5 mg to about 500 mg of oxycodone hydrochloride.

41. The process of claim 40, wherein the dosage form comprises 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, or 80 mg, 90 mg, 120 mg or 160 mg of oxycodone hydrochloride.

42. The process of claim 39, wherein the active agent is oxycodone hydrochloride and the oxycodone hydrochloride has a 14-hydroxycodeinone level of less than about 25 ppm, preferably of less than about 15 ppm, less than about 10 ppm, or less than about 5 ppm.

43. The process of claim 37, wherein the opioid analgesic is oxymorphone hydrochloride and the dosage form comprises from about 1 mg to about 500 mg of oxymorphone hydrochloride.

44. The process of claim 43, wherein the dosage form comprises 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, or 80 mg, 90 mg, 120 mg or 160 mg of oxymorphone hydrochloride.

45. The process of claim 37, wherein the opioid analgesic is hydromorphone hydrochloride and the dosage form comprises from about 1 mg to about 100 mg of hydromorphone hydrochloride.

46. The process of claim 45, wherein the dosage form comprises 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg or 64 mg of hydromorphone hydrochloride.

47. The process of claim 1, wherein the at least one polyethylene oxide has, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of from 2,000,000 to 8,000,000.

48. The process of claim 47, wherein the at least one polyethylene oxide has, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of 2,000,000, 4,000,000, 7,000,000 or 8,000,000.

49. The process of claim 1, wherein the composition further comprises at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of less than 1,000,000.

50. The process of claim 49, wherein the composition further comprises at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of from 100,000 to 900,000.

51. The process of claim 50, wherein the composition further comprises at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of 100,000.

52. The process of claim 1, wherein the overall content of polyethylene oxide in the composition is at least about 80% (by wt).

53. The process of claim 1, wherein the active agent is oxycodone hydrochloride and the overall content of oxycodone hydrochloride in the composition is more than about 5% (by wt).

54. The process of claim 1, wherein the content in the composition of the at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000 is at least about 80% (by wt).

55. The process of claim 1, wherein the composition comprises at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000 and at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of less than 1,000,000, wherein the composition comprises at least about 10% (by wt) or at least about 20% (by wt) of the polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of less than 1,000,000.

56. The process of claim 55, wherein the dosage form is subjected to a temperature of less than about 80° C. or less than about 77° C.

57. The process of claim 1, wherein the curing step c) leads to a decrease in the density of the extended release matrix formulation.

58. The process of claim 57, wherein the density of the cured extended release matrix formulation in comparison to the density of the uncured extended release matrix formulation decreases by at least about 0.5%, preferably at least about 0.7%.

59. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form obtainable by a process according to claim 1.

60. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation comprising an active agent in the form of a tablet or multi particulates, wherein the tablet or the individual multi particulates can at least be flattened without breaking, characterized by a thickness of the tablet or of the individual multi particulate after the flattening which corresponds to no more than about 60% of the thickness of the tablet or the individual multi particulate before flattening, and wherein said flattened tablet or the flattened multi particulates provide an in-vitro dissolution rate, when measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C., characterized by the percent amount of active agent released at 0.5 hours of dissolution that deviates no more than about 20% points from the corresponding in-vitro dissolution rate of a non-flattened reference tablet or reference multi particulates.

61. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 60, wherein the tablet or the multi particulates can at least be flattened without breaking, characterized by a thickness of the tablet or the individual multi particulate after the flattening which corresponds to no more than about 50%, or no more than about 40%, or no more than about 30%, or no more than about 20%, or no more than about 16% of the thickness of the tablet or the individual multi particulate before flattening, and wherein said flattened tablet or the multi particulates provide an in-vitro dissolution rate, when measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C., characterized by the percent amount of active agent released at 0.5 hours of dissolution that deviates no more than about 20% points or no more than about 15% points from the corresponding in-vitro dissolution rate of a non-flattened reference tablet or reference multi particulates.

62. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation comprising an active agent in the form of a tablet or multi particulates,

wherein the tablet or the individual multi particulates can at least be flattened without breaking, characterized by a thickness of the tablet or of the individual multi particulate after the flattening which corresponds to no more than about 60% of the thickness of the tablet or the individual multi particulate before flattening, and wherein said flattened tablet or the flattened multi particulates and the non-flattened reference tablet or reference multi particulates provide an in-vitro dissolution rate, which when measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C., is between 5 and 40% (by wt) active agent released after 0.5 hours.

63. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 62, wherein the tablet or the multi particulates can at least be flattened without breaking, characterized by a thickness of the tablet or the individual multi particulate after the flattening which corresponds to no more than about 50%, or no more than about 40%, or no more than about 30%, or no more than about 20%, or no more than about 16% of the thickness of the tablet or the individual multi particulate before flattening, and wherein said flattened tablet or the flattened multi particulates and the non-flattened reference tablet or reference multi particulates provide an in-vitro dis-

solution rate, which when measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C., is between 5 and 40% (by wt) active agent released after 0.5 hours or is between 5 and 30% (by wt) active agent released after 0.5 hours or is between 5 and 20% (by wt) active agent released after 0.5 hours or is between 10 and 18% (by wt) active agent released after 0.5 hours.

64. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation comprising an active agent in the form of a tablet or multi particulates, wherein the tablet or the individual multi particulates can at least be flattened without breaking, characterized by a thickness of the tablet or the individual multi particulate after the flattening which corresponds to no more than about 60% of the thickness of the tablet or the individual multi particulate before flattening, and wherein the flattened or non flattened tablet or the flattened or non flattened multi particulates provide an in-vitro dissolution rate, when measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) comprising 40% ethanol at 37° C., characterized by the percent amount of active agent released at 0.5 hours of dissolution that deviates no more than about 20% points from the corresponding in-vitro dissolution rate measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C. without ethanol, using a flattened and non flattened reference tablet or flattened and non flattened reference multi particulates, respectively.

65. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 64, wherein the tablet or the multi particulates can at least be flattened without breaking, characterized by a thickness of the tablet or the individual multi particulate after the flattening which corresponds to no more than about 60%, or no more than about 50%, or no more than about 40%, or no more than about 30%, or no more than about 20%, or no more than about 16% of the thickness of the tablet or the individual multi particulate before flattening, and wherein the flattened or non flattened tablet or the individual multi particulates provide an in-vitro dissolution rate, when measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) comprising 40% ethanol at 37° C., characterized by the percent amount of active agent released at 0.5 hours of dissolution that deviates no more than about 20% points or no more than about 15% points from the corresponding in-vitro dissolution rate measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C. without ethanol, using a flattened and a non flattened reference tablet or reference multi particulates, respectively.

66. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation comprising an active agent in the form of a tablet or multi particulates,

wherein the tablet or the individual multi particulates can at least be flattened without breaking, characterized by a thickness of the tablet or the individual multi particulate after the flattening which corresponds to no more than about 60% of the thickness of the tablet or the individual multi particulate before flattening, and wherein the flattened or non flattened tablet or the flattened or non flattened multi particulates provide an in-vitro dissolution rate, which when measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid

without enzymes (SGF) comprising 40% or 0% ethanol at 37° C., is between 5 and 40% (by wt) active agent released after 0.5 hours.

67. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 66, wherein the tablet or the multi particulates can at least be flattened without breaking, characterized by a thickness of the tablet or the individual multi particulate after the flattening which corresponds to no more than about 50%, or no more than about 40%, or no more than about 30%, or no more than about 20%, or no more than about 16% of the thickness of the tablet or the individual multi particulate before flattening, and wherein the flattened or non flattened tablet or the individual multi particulates provide an in-vitro dissolution rate, which when measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) comprising 40% or 0% ethanol at 37° C., is between 5 and 40% (by wt) active agent released after 0.5 hours or is between 5 and 30% (by wt) active agent released after 0.5 hours or is between 5 and 20% (by wt) active agent released after 0.5 hours or is between 10 and 18% (by wt) active agent released after 0.5 hours.

68. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

- (1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000; and
- (2) at least one active agent selected from opioid analgesics; and

wherein the composition comprises at least about 80% (by wt) polyethylene oxide.

69. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 68, wherein the opioid analgesic is oxycodone hydrochloride or hydromorphone hydrochloride and the composition comprises more than 5% (by wt) of the oxycodone hydrochloride or hydromorphone hydrochloride.

70. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 68, wherein the composition comprises at least about 80% (by wt) polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000.

71. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

- (1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000; and
- (2) 10 mg oxycodone hydrochloride; and

wherein the composition comprises at least about 85% (by wt) polyethylene oxide.

72. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

- (1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000; and
- (2) 15 mg or 20 mg oxycodone hydrochloride; and

wherein the composition comprises at least about 80% (by wt) polyethylene oxide.

73. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

- (1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000; and
 - (2) 40 mg oxycodone hydrochloride; and
- wherein the composition comprises at least about 65% (by wt) polyethylene oxide.

74. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

- (1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000; and
 - (2) 60 mg or 80 mg oxycodone hydrochloride; and
- wherein the composition comprises at least about 60% (by wt) polyethylene oxide.

75. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

- (1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000; and
 - (2) 8 mg hydromorphone hydrochloride; and
- wherein the composition comprises at least about 94% (by wt) polyethylene oxide.

76. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

- (1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000; and
 - (2) 12 mg hydromorphone hydrochloride; and
- wherein the composition comprises at least about 92% (by wt) polyethylene oxide.

77. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

- (1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000; and
 - (2) 32 mg hydromorphone hydrochloride; and
- wherein the composition comprises at least about 90% (by wt) polyethylene oxide.

78. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

- (1) at least one active agent selected from opioid analgesics;
- (2) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000; and
- (3) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of less than 1,000,000.

79. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 78, wherein the composition comprises at least about 80% (by wt) of polyethylene oxide.

80. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 78, wherein the composition comprises at least:

1. 15 to 30% (by wt) of polyethylene oxide having, based on rheological measurements, a molecular weight of at least 1,000,000; and 65 to 80% (by wt) polyethylene oxide having, based on rheological measurements, a molecular weight of less than 1,000,000; or
2. at least about 20% (by wt) or at least about 30% (by wt) or at least about 50% (by wt) of polyethylene oxide having, based on rheological measurements, a molecular weight of at least 1,000,000.

81. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

- (1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, a molecular weight of at least 800,000; and
- (2) at least one active agent selected from opioid analgesics; and

wherein the composition comprises at least about 80% (by wt) polyethylene oxide.

82. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 81, wherein the composition comprises at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, a molecular weight of at least 900,000.

83. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 59,

wherein the density of the extended release matrix formulation is equal to or less than about 1.20 g/cm³, preferably equal to or less than about 1.19 g/cm³.

84. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

- (1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000; and
- (2) at least one active agent; and

wherein the extended release matrix formulation when subjected to an indentation test has a cracking force of at least about 110 N.

85. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

- (1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000; and
 - (2) at least one active agent; and
- wherein the extended release matrix formulation when subjected to an indentation test has a "penetration depth to crack distance" of at least about 1.0 mm.

86. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 84,

wherein the extended release matrix formulation has a cracking force of at least about 120 N, at least about 130 N or at least about 140 N and/or a "penetration depth to crack" distance of at least about 1.2 mm, preferably of at least about 1.4 mm, at least about 1.5 mm or at least about 1.6 mm.

87. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 84, wherein the extended release matrix formulation resists a work of at least about 0.06 J without cracking.

88. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 60, wherein the extended release matrix formulation after having been stored at 25° C. and 60% relative humidity (RH) for at least 1 month provides a dissolution rate, when measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C., characterized by the percent amount of active agent released at 1, 4 and 12 hours of dissolution that deviates no more than about 15% points from the corresponding in-vitro dissolution rate of a reference formulation prior to storage.

89. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 88, wherein the extended release matrix formulation has been stored at 40° C. and 75% relative humidity (RH).

90. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 60, wherein the extended release matrix formulation after having been stored at 25° C. and 60% relative humidity (RH) for at least 1 month contains an amount of the at least one active agent in % (by wt) relative to the label claim of the active agent for the extended release matrix formulation that deviates no more than about 10% points from the corresponding amount of active agent in % (by wt) relative to the label claim of the active agent for the extended release matrix formulation of a reference formulation prior to storage.

91. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 90, wherein the extended release matrix formulation has been stored at 40° C. and 75% relative humidity (RH).

92. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 60, wherein the dosage provides a dissolution rate, which when measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C., is between 12.5 and 55% (by wt) active released after 1 hour, between 25 and 65% (by wt) active released after 2 hours, between 45 and 85% (by wt) active released after 4 hours and between 55 and 95% (by wt) active released after 6 hours.

93. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 60, wherein the active agent is oxycodone hydrochloride and wherein the dosage form when tested in a comparative clinical study is bioequivalent to the commercial product Oxy-Contin™.

94. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 60, wherein the active agent is oxycodone hydrochloride and wherein a dosage form comprising 10 mg of oxycodone hydrochloride when tested in a comparative clinical study is bioequivalent to a reference tablet containing 10 mg of oxycodone hydrochloride in a matrix formulation containing:

- a) Oxycodone hydrochloride: 10.0 mg/tablet
- b) Lactose (spray-dried): 69.25 mg/tablet
- c) Povidone: 5.0 mg/tablet
- d) Eudragit® RS 30D (solids): 10.0 mg/tablet
- e) Triacetin®: 2.0 mg/tablet
- f) Stearyl alcohol: 25.0 mg/tablet
- g) Talc: 2.5 mg/tablet
- h) Magnesium Stearate: 1.25 mg/tablet;

and wherein the reference tablet is prepared by the following steps:

1. Eudragit® RS 30D and Triacetin® are combined while passing through a 60 mesh screen, and mixed under low shear for approximately 5 minutes or until a uniform dispersion is observed.
2. Oxycodone HCl, lactose, and povidone are placed into a fluid bed granulator/dryer (FBD) bowl, and the suspension sprayed onto the powder in the fluid bed.
3. After spraying, the granulation is passed through a #12 screen if necessary to reduce lumps.
4. The dry granulation is placed in a mixer.
5. In the meantime, the required amount of stearyl alcohol is melted at a temperature of approximately 70° C.
6. The melted stearyl alcohol is incorporated into the granulation while mixing.
7. The waxed granulation is transferred to a fluid bed granulator/dryer or trays and allowed to cool to room temperature or below.
8. The cooled granulation is then passed through a #12 screen.
9. The waxed granulation is placed in a mixer/blender and lubricated with the required amounts of talc and magnesium stearate for approximately 3 minutes.
10. The granulate is compressed into 125 mg tablets on a suitable tableting machine.

95. The extended release dosage form of claim 84, wherein the composition comprises at least about 80% (by wt) of polyethylene oxide.

96. The extended release dosage form of claim 95, wherein the composition comprises at least about 80% (by wt) polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000.

97. The extended release dosage form of claim 60, wherein the active agent is an opioid analgesic.

98. The extended release dosage form of claim 97, wherein the opioid analgesic is selected from the group of alfentanil, allylprodine, alphaprodine, anileridine, benzylmorphine, bezitramide, buprenorphine, butorphanol, clonitazene, codeine, desomorphine, dextromoramide, dezocine, diampramide, diamorphine, dihydrocodeine, dihydromorphine, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone, eptazocine, ethoheptazine, ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etonitazene, etorphine, dihydroetorphine, fentanyl and derivatives, hydrocodone, hydromorphone, hydroxypethidine, isomethadone, ketobemidone, levorphanol, levophenacymorphan, lofentanil, meperidine, meptazinol, metazocine, methadone, metopon, morphine, myrophine, narceine, nicomorphine, norlevorphanol, normethadone, nalorphine, nalbuphene, normorphine, norpipanone, opium, oxycodone, oxymorphone, papaveretum, pentazocine, phenadoxone, phenomorphan, phenazocine, phenoperidine, piminodine, piritramide, proph-eptazine, promedol, properidine, propoxyphene, sufentanil, tilidine, tramadol, pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof, mixtures of any of the foregoing.

99. The extended release dosage form of claim 97, wherein the opioid analgesic is selected from the group of codeine, morphine, oxycodone, hydrocodone, hydromorphone, or oxymorphone or pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof, mixtures of any of the foregoing.

100. The extended release dosage form of claim 98, wherein the opioid analgesic is oxycodone hydrochloride and the dosage form comprises from about 5 mg to about 500 mg of oxycodone hydrochloride.

101. The extended release dosage form of claim 100, wherein the dosage form comprises 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, or 80 mg, 90 mg, 120 mg or 160 mg of oxycodone hydrochloride.

102. The extended release dosage form of claim 97, wherein the opioid analgesic is oxycodone hydrochloride having a 14-hydroxycodeinone level of less than about 25 ppm, preferably of less than about 15 ppm, less than about 10 ppm, or less than about 5 ppm.

103. The extended release dosage form of claim 97, wherein the opioid analgesic is oxymorphone hydrochloride and the dosage form comprises from about 1 mg to about 500 mg of oxymorphone hydrochloride.

104. The extended release dosage form of claim 103, wherein the dosage form comprises 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, or 80 mg, 90 mg, 120 mg or 160 mg of oxymorphone hydrochloride.

105. The extended release dosage form of claim 97, wherein the opioid analgesic is hydromorphone hydrochloride and the dosage form comprises from about 1 mg to about 100 mg of hydromorphone hydrochloride.

106. The extended release dosage form of claim 105, wherein the dosage form comprises 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg or 64 mg of hydromorphone hydrochloride.

107. The extended release dosage form of claim 60, which is in the form of a tablet formed by direct compression of the composition and cured by at least subjecting said tablet to a temperature of at least about 60° C. or at least about 62° C. for a time period of at least about 1 minute, preferably at least about 5 minutes or at least about 15 minutes.

108. The extended release dosage form of claim 60, which is in the form of a tablet and which is over coated with a polyethylene oxide powder layer to form a tablet that has a core tablet and a layer of polyethylene oxide surrounding the core tablet.

109. The extended release dosage form of claim 60, which is in the form of a stacked bi or multi layered tablet, wherein one of the layers contains an extended release formulation and one of the other layers contains an immediate release formulation.

110. The extended release dosage form of claim 109, wherein the extended release formulation and the immediate release formulation contain the same or different active agents.

111. The extended release dosage form of claim 109, wherein the extended release formulation comprises an opioid analgesic and the immediate release formulation comprises a non opioid analgesic.

112. A method of treatment wherein a dosage form according to claim 60 is administered for treatment of pain to a patient in need thereof, wherein the dosage form comprises an opioid analgesic.

113. Use of a dosage form according to claim 60 for the manufacture of a medicament for the treatment of pain, wherein the dosage form comprises an opioid analgesic.

114. Use of high molecular weight polyethylene oxide that has, based on rheological measurements, a molecular weight of at least 1,000,000, as matrix forming material in the manufacture of a solid extended release oral dosage form compris-

ing an active agent selected from opioids for imparting to the solid extended release oral dosage form resistance to alcohol extraction.

115. A process of preparing a solid oral extended release pharmaceutical dosage form, comprising at least the steps of:

(a) combining at least

(1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, a molecular weight of at least 1,000,000, and

(2) at least one active agent, to form a composition;

(b) shaping the composition to form an extended release matrix formulation; and

(c) curing said extended release matrix formulation comprising at least a curing step of subjecting the extended release matrix formulation to a temperature which is at least the softening temperature of said polyethylene oxide for a time period of at least 5 minutes.

116. The process of claim 115, wherein the composition is shaped to form an extended release matrix formulation in the form of tablet.

117. The process of claim 116, wherein the composition is shaped by direct compression of said composition.

118. The process of claim 115, wherein in step c) the extended release matrix formulation is subjected to a temperature of at least 60° C.

119. The process of claim 118 wherein the extended release matrix formulation is subjected to a temperature of from 65° C. to 90° C.

120. The process of claim 118, wherein the extended release matrix formulation is subjected to a temperature at of least 60° C. or from 65° C. to 90° C. for a time period of at least 15 minutes or at least 30 minutes.

121. The process of claim 118, wherein the dosage form is subjected to a temperature of at least 60° C. or from 65° C. to 85° C. for a time period of at least 60 minutes, at least 75 minutes, at least 90 minutes or for 120 minutes.

122. The process of claim 115, wherein the extended release matrix formulation in step c) is subjected to a temperature of at least 60° C., but less than 90° C. or less than 80° C.

123. The process of claim 115, wherein the curing step c) takes place in an oven.

124. The process of claim 115, wherein the curing step c) takes place in a bed of free flowing extended release matrix formulations.

125. The process of claim 124, wherein the curing takes place in a coating pan.

126. The process of claim 115, comprising a further step of coating the cured extended release matrix formulation.

127. The process of claim 126, comprising the steps of:

(a) combining at least

(1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, a molecular weight of at least 1,000,000, and

(2) at least one active agent, to form a composition;

(b) shaping said composition to form the extended release matrix formulation in the form of a tablet by direct compression;

(c) curing said tablet by

subjecting a bed of free flowing tablets to a temperature from 70° C. to 90° C. for a time period of at least 30 minutes in a coating pan and

subsequently cooling the bed of free flowing tablets to a temperature of below 50° C.;

and subsequently

(d) coating the dosage form in said coating pan.

128. The process of claim 115, wherein the active agent is an opioid analgesic.

129. The process of claim 128 wherein the opioid analgesic is selected from the group of alfentanil, allylprodine, alphaprodine, anileridine, benzylmorphine, bezitramide, buprenorphine, butorphanol, clonitazene, codeine, desomorphine, dextromoramide, dezocine, diampromide, diamorphine, dihydrocodeine, dihydromorphine, dimenoxadol, dimpheptanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone, eptazocine, ethoheptazine, ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etonitazene, etorphine, dihydroetorphine, fentanyl and derivatives, hydrocodone, hydromorphone, hydroxypethidine, isomethadone, ketobemidone, levorphanol, levophenacymorphan, lofentanil, meperidine, meptazinol, metazocine, methadone, metopon, morphine, myrophine, narceine, nicomorphine, norlevorphanol, normethadone, nalorphine, nalbuphene, normorphine, norpipanone, opium, oxycodone, oxymorphone, papaveretum, pentazocine, phenadoxone, phenomorphan, phenazocine, phenoperidine, piminodine, piritramide, propheptazine, promedol, properidine, propoxyphene, sufentanil, tilidine, tramadol, pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof, mixtures of any of the foregoing.

130. The process of claim 128, wherein the opioid analgesic is selected from the group of codeine, morphine, oxycodone, hydrocodone, hydromorphone, or oxymorphone or pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof, mixtures of any of the foregoing.

131. The process of claim 128, wherein the opioid analgesic is oxycodone hydrochloride and the dosage form comprises from 5 mg to 500 mg of oxycodone hydrochloride.

132. The process of claim 131 wherein the dosage form comprises 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, or 80 mg, 90 mg, 120 mg or 160 mg oxycodone hydrochloride.

133. The process of claim 128, wherein the opioid analgesic is oxymorphone hydrochloride and the dosage form comprises from 1 mg to 500 mg of oxymorphone hydrochloride.

134. The process of claim 133 wherein the dosage form comprises 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, or 80 mg, 90 mg, 120 mg or 160 mg oxymorphone hydrochloride.

135. The process of claim 128, wherein the opioid analgesic is hydromorphone hydrochloride and the dosage form comprises from 1 mg to 100 mg of hydromorphone hydrochloride.

136. The process of claim 135, wherein the dosage form comprises 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg or 64 mg hydromorphone hydrochloride.

137. The process of claim 115, wherein the at least one polyethylene oxide has, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of from 2,000,000 to 8,000,000.

138. The process of claim 136, wherein the at least one polyethylene oxide has, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of 2,000,000, 4,000,000, 7,000,000 or 8,000,000.

139. The process of claim 115, wherein the composition further comprises at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of less than 1,000,000.

140. The process of claim 139, wherein the composition further comprises at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of from 100,000 to 900,000.

141. The process of claim 139, wherein the composition further comprises at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of 100,000.

142. The process of claim 115, wherein the overall content of polyethylene oxide in the composition is at least 80% (by wt).

143. The process of claim 115, wherein the content in the composition of the at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000 is at least 80% (by wt).

144. The process of claim 115, wherein the composition comprises at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000 and at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of less than 1,000,000, wherein the composition comprises at least 10% (by wt) or at least 20% (by wt) of the polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of less than 1,000,000.

145. The process of claim 144, wherein the dosage form is subjected to a temperature of less than 80° C. or less than 77° C.

146. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form obtainable by a process according to claim 115.

147. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising a extended release matrix formulation in the form of a tablet or multi particulates, wherein the tablet or the individual multi particulates can at least be flattened without breaking, characterized by a thickness of the tablet or of the individual multi particulate after the flattening which corresponds to no more than 60% of the thickness of the tablet or the individual multi particulate before flattening, and wherein said flattened tablet or the flattened multi particulates provide an in-vitro dissolution rate, when measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C., characterized by the percent amount of active released at 0.5 hours of dissolution that deviates no more than 20% points from the corresponding in-vitro dissolution rate of a non-flattened reference tablet or reference multi particulates.

148. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 147, wherein the tablet or the multi particulates can at least be flattened without breaking, characterized by a thickness of the tablet or the individual multi particulate after the flattening which corresponds to no more than 50%, or no more than 40%, or no more than 30%, or no more than 20%, or no more than 16% of the thickness of the tablet or the individual multi particulate before flattening, and wherein said flattened tablet or the multi particulates provide an in-vitro dissolution rate, when measured in a USP Appa-

ratus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C., characterized by the percent amount of active released at 0.5 hours of dissolution that deviates no more than 20% points or no more than 15% points from the corresponding in-vitro dissolution rate of a non-flattened reference tablet or reference multi particulates.

149. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation in the form of a tablet or multi particulates, wherein the tablet or the individual multi particulates can at least be flattened without breaking, characterized by a thickness of the tablet or the individual multi particulate after the flattening which corresponds to no more than 60% of the thickness of the tablet or the individual multi particulate before flattening, and wherein the flattened or non flattened tablet or the flattened or non flattened multi particulates provide an in-vitro dissolution rate, when measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) comprising 40% ethanol at 37° C., characterized by the percent amount of active released at 0.5 hours of dissolution that deviates no more than 20% points from the corresponding in-vitro dissolution rate measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C. without ethanol, using a flattened and non flattened reference tablet or flattened and non flattened reference multi particulates, respectively.

150. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 149, wherein the tablet or the multi particulates can at least be flattened without breaking, characterized by a thickness of the tablet or the individual multi particulate after the flattening which corresponds to no more than 60%, or no more than 50%, or no more than 40%, or no more than 30%, or no more than 20%, or no more than 16% of the thickness of the tablet or the individual multi particulate before flattening, and wherein the flattened or non flattened tablet or the individual multi particulates provide an in-vitro dissolution rate, when measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) comprising 40% ethanol at 37° C., characterized by the percent amount of active released at 0.5 hours of dissolution that deviates no more than 20% points or no more than 15% points from the corresponding in-vitro dissolution rate measured in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37° C. without ethanol, using a flattened and a non flattened reference tablet or reference multi particulates, respectively.

151. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

- (1) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000; and
- (2) at least one active agent; and

wherein the composition comprises at least 80% (by wt) polyethylene oxide.

152. The solid oral extended release pharmaceutical dosage form of claim 151, wherein the composition comprises at least 80% (by wt) polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000.

153. A solid oral extended release pharmaceutical dosage form comprising an extended release matrix formulation, the extended release matrix formulation comprising a composition comprising at least:

- (1) at least one active agent;
- (2) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, an approximate molecular weight of at least 1,000,000; and
- (3) at least one polyethylene oxide having, based on rheological measurements, a molecular weight of less than 1,000,000.

154. The extended release dosage form of claim 153, wherein the composition comprises at least 80% (by wt) of polyethylene oxide.

155. The extended release dosage form of claim 151, which is in the form of a tablet formed by direct compression of the composition and cured by at least subjecting said tablet to a temperature of the least 60° C. for a time period of at least 15 minutes.

156. The extended release dosage form of claim 146, which is in the form of a tablet and which is over coated with a polyethylene oxide powder layer to form a tablet that has a core tablet and a layer of polyethylene oxide surrounding the core tablet.

157. The extended release dosage form of claim 146, which is in the form of a stacked bi or multi layered tablet,

wherein one of the layers contains an extended release formulation and one of the other layers contains an immediate release formulation.

158. The extended release dosage form of claim 157, wherein the extended release formulation and the immediate release formulation contain the same or different active agents.

159. The extended release dosage form of claim 157, wherein the extended release formulation comprises an opioid analgesic and the immediate release formulation comprises a non opioid analgesic.

160. A method of treatment wherein a dosage form according to claim 146 is administered for treatment of pain to a patient in need thereof, wherein the dosage form comprises an opioid analgesic.

161. Use of a dosage form according to claim 146 for the manufacture of a medicament for the treatment of pain, wherein the dosage form comprises an opioid analgesic.

162. Use of high molecular weight polyethylene oxide that has, based on rheological measurements, a molecular weight of at least 1,000,000, as matrix forming material in the manufacture of a solid extended release oral dosage form comprising an active selected from opioids for imparting to the solid extended release oral dosage form resistance to alcohol extraction.

163. The process of claim 1, wherein the curing is conducted at atmospheric pressure.

164. The process of claim 23, wherein magnesium stearate is added during or after the curing step.

165. A pharmaceutical tablet having a cracking force of at least 110 N, preferably 120 N, more preferably 130 N, and even more preferably 140 N, when subjected to an indentation test.

166. A pharmaceutical tablet having a penetration depth to crack distance of at least 1.0 mm, preferably 1.2 mm, more preferably 1.4 mm, and even more preferably 1.6 mm, when subjected to an indentation test.

167. A pharmaceutical tablet capable of resisting a work of at least 0.06 J without cracking.

168. A pharmaceutical tablet having (a) a cracking force of at least 110 N, preferably 120 N, more preferably 130 N, and even more preferably 140 N, when subjected to an indentation test; (b) a penetration depth to crack distance of at least 1.0 mm, preferably 1.2 mm, more preferably 1.4 mm, and even

more preferably 1.6 mm, when subjected to an indentation test; and (c) capable of resisting a work of at least 0.06 J without cracking.

169. The pharmaceutical tablet of claim 165 having a density of less than 1.20 g/cm³, preferably less than 1.19 g/cm³.

* * * * *



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 13 157.114, titulada "FORMAS DE DOSIS DE LIBERACIÓN CONTROLADA ENCERRADAS RESISTENTES A MANIPULACIONES INDEBIDAS", cuyo titular es **PURDUE PHARMA L.P.** publicada en la gaceta No. 673 del 15 de agosto de 2013.

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

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

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 30 días del mes de Octubre de 2013.

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923

NIT: 890.106.527-5

Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ

C.C. 51.975.664

T.P. 83823 del C.S.J



***** Pag. 1
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.-----
NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

PROCAPS S.A. NIT 890.106.527-5

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

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

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 16 del 08 de Enero de 2013, otorgada
en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de
Comercio, el 06 de Febrero de 2013 bajo el No. 251,483 del libro
respectivo, la sociedad antes mencionada-----
se transformo en por acciones simplificada bajo la denominación de
PROCAPS S.A.S-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,890 del 23 de Julio de 2013,
otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta
Cámara de Comercio, el 20 de Agosto de 2013 bajo el No. 258,524 del
libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
se transformo en sociedad anonima bajo la denominación de -----
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

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

03-12029466 024802 PROCAPS S.A.
Barranquilla, 02 de Octubre de 2013 Hr:11:31:07



***** 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.-----
NIT: 890.106.527-5.

459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18
710	2009/05/05	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30
1,054	2009/06/25	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30
16	2013/01/08	Notaria 3a. de Barranquilla	251,483	2013/02/06
16	2013/01/08	Notaria 3a. de Barranquilla	251,483	2013/02/06
2,060	2013/08/02	Notaria 3 a. de Barranquilla	258,507	2013/08/16
1,890	2013/07/23	Notaria 3a. de Barranquilla	258,524	2013/08/20

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) o el(los) documento(s) arriba citado(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:
DENOMINACION O RAZON SOCIAL: PROCAPS S.A.-----
DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.
NIT No: 890.106.527-5.
MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

Direccion Comercial:
CL 80 No 78 B - 201 en Barranquilla.
Email Comercial: jcelis@procaps.com.co
Telefono: 3719278.
Direccion Judicial:
CL 80 No 78 B - 201 en Barranquilla.
Email Notificaciones Judiciales: jcelis@procaps.com.co
Telefono: 3719278.

C E R T I F I C A

DURACION: Que la sociedad no se halla disuelta y su término de duración se fijó hasta el 31 de Dic/bre de 2100.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad será: a) La fabricación, importación y comercialización de alimentos procesados y suplementos dietarios. b) La fabricación de cápsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u

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

Impreso en Colombia - No. 19863578 - 02/10/2013 - 11:31:07

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

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

otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmacéuticas, alimenticias y cosméticas, para uso y consumo humano y veterinario. c) La investigación, desarrollo y fabricación de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmacéuticas, alimenticias y cosméticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. d) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricación de sustancias quimicas, farmacéuticas, alimenticias y cosméticas, asi como la comercialización interna y externa de los productos terminados. e) La compra, venta, importación, exportación y distribución de toda clase de elementos instrumentales y equipos médicos, quirúrgicos, odontológicos y hospitalarios para la salud humana y animal. f) La compra, venta, exportación, fabricación, importación, distribución de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. g) Actuar como representante o agentes de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmacéutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c), d) y e) antes descritos. h) Prestar los servicios de asesorías y consultoría en las áreas administrativas, de mercadeo, análisis clínico, asistencia técnica, investigación, costos y producción, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., así como los de publicidad y promoción de productos químicos, alimenticios, cosméticos y farmacéuticos para uso humano, animal o industrial. i) Adquirir, operar, administrar y explotar, ~~BA~~ cualquier título, empresa o establecimientos dedicados a la investigación, desarrollo, fabricación o comercialización de productos químicos, farmacéuticos, alimenticios, hospitalarios o cosméticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podrá tomar interés social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en préstamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de títulos valores e instrumentos negociables, comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles, designar representantes apoderados en el país y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor protección de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podrá garantizar el cumplimiento de sus obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podrá inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

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



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantía sea superior al equivalente en pesos colombianos a UN MILLON DE DÓLARES de los Estados Unidos de América(US\$ 1.000.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la aprobación. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerirá que la operación sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendrá un Presidente, quie ejercerá la representación legal de la sociedad y tendrá las siguientes atribuciones entre otras: Ejercer la Representación legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y los presentes estatutos; Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantía sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a UN MILLON DE DÓLARES de los Estados Unidos de América(US\$1.000.000.00)liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que surta la a-probación o celebración del acto. El Vicepresidente tendrá las siguientes facultades entre otras: Ejercer la Representación Legal de la Sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantía sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a QUINIENTOS MIL DÓLARES de los Estados Unidos de América(US\$500.000),liquidados a

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

PROCAPS S.A. NIT 890106527-5

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que surta la a-probación o celebración del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble acciones, cuotas o partes de interés, 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. El Gerente General tendrá las siguientes facultades entre otras: Ejercer la Representación legal de la Sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial; Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantía sea igual o inferior al equivalente en pesós colombianos a CIEN MIL DÓLARES de los Estados Unidos de América(US\$100.000)), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la aprobación o celebración del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier título bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interés, 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.

C E R T I F I C A

DE BARRANQUILLA

Que por Escritura Pública No. 1,890 del 23 de Julio de 2013, otorgada en la Notaría 3a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Agosto de 2013 bajo el No. 258,525 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

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

CC.*****7,463,982

CC.*****7,461,324

CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

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

Cargo/Nombre

Identificación

Presidente.

Minski Gontovnik Ruben

CC.*****7463982

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

No.19863580

03-12029466 024802 PROCAPS S.A.

Barranquilla, 02 de Octubre de 2013

Hr:11:31:07



***** Pag. 4
 C A M A R A D E C O M E R C I O
 D E B A R R A N Q U I L L A
 04*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General. Otero Arteaga Javier Ernesto	CC.*****91263993
Vicepresidente Minski Gontovnik Jose	CC.*****8671834
Suplente del Presidente Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7461324
Suplente del vicepresidente Carvajalino Pagano Marcela	CC.*****22579748

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 159 del 16 de Enero de 2012 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 2012 bajo el No. 237,199 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Principal Rodriguez Rey Jose Luis	CC.*****72,001,912

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo,-----

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

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

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

y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----
3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, -----
obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I.
NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y -----
Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo
Organo Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder -----
general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN ----
MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO -----
CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con
las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que ----
representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de ----
naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria,
tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y ----
presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar ----
pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, -----
tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que ----
cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en
los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir,
renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de -----
conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, ----
transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales,
cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben
aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal
de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o
compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por
las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo
ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin -----
representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ----
confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se
determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para
que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancias
y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS
MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia
que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAKA
TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO -----
CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN -----
VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA -----
DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO -----
CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME
FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial ----
amplio y suficiente al senor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA -----
CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de PROCAPS ----
S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a
que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y
operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas,
como tambien los demas documentos relacionados con ellas, -----
notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.
c.-Otorgar poder especial amplio y suficiente al senor MARLON ----
TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al senor WILLIAM ALBERTO BARROS

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



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de -----
PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier
documento relacionado con los tramites o registros de Comercio -----
Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d)
Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN -----
ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER
TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A.; endosen los titulos valores de la
sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
(1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: EI representante legal de la -----
sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta
que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General -----
Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de
las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 09 de Abril de 2010, otorgado en
Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 20 de Abril de
2010 bajo el Nro 4,201 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, ---
quien obra en el caracter de Presidente y/o Representante legal de
la sociedad PROCAPS S.A., que por medio de este instrumento -----
publico, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a la Doctora ---
MONICA DE HART DE OCHOA, identificada con C.C. No. 32.676.025, para
que en nombre y representacion de la sociedad, Endose las Facturas
Nacionales e Internacionales hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE

PROCAPS S.A. NIT 890106527-5

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

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

PESOS (\$1.000.000.000.00)M.L. La doctora Monica de Hart de Ochoa, queda facultada para realizar todo acto o tramite necesario para el cabal cumplimiento del presente mandato.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 10 de Junio de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 13 de Julio de 2010 bajo el Nro 4,228 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MISNKI GONTOVNIK, cc. No. 7.463.982 en su condicion de Presidente y representante legal de PROCAPS S.A., -----
confiere poder especial, amplio y suficiente al señor RICARDO DORADO HURTADO cc. No. 79.715.772 para que represente a la sociedad, ante el INVIMA, Fondo Nnacional de estupefacentes e ICA, con el fin que gestione, tramite o presente las diferentes solicitudes y -----
peticiones de la empresa, segun la competencia de estas entidades.
Por lo anterior, el Señor RICARDO DORADO HURTADO, queda facultado para presentar, gestionar, tramitar y firmar las diferentes -----
solicitudes y peticiones de la empresa, segun la competencia de ----
estas entidades, como tambien presentar y firmar todo los -----
documentos relacionados con estas solicitudes, notificarse de -----
cualquier acto administrativo que expidan, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias, desistir, y en general a realizar todo tramite o acto necesario de tal forma que la sociedad en ningun ----
momento quede sin representacion legal ante estas entidades, en ----
cumplimiento fiel al mandato otorgado.-----

C E R T I F I C A

DE BARRANQUILLA

Que por Documento Privado del 03 de Agosto de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 24 de Agosto de 2010 bajo el Nro 4,258 del libro respectivo,-----
consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de Representante legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S. A., conforme a las -----
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, todo lo cual -----
demuestro con el certificado de existencia y representación legal expedido por la Cámara de Comercio de Barranquilla, que adjunto a este escrito, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente al señor MARIO LÓPEZ LEON, varón, mayor de -----
edad, de esta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.72.311.558, expedida en Puerto Colombia (Atlántico), para que en nombre y representación de la sociedad, realice los siguientes ----
actos: 1. Endosar las Facturas Nacionales e Internacionales de esas compañías hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
(\$1.000.000.000.00) Moneda Legal. 2. Suscribir Declaraciones -----
Cambiarias, Aduaneras y Tributarias a las que esta obligada la ----
sociedad en el giro ordinario de sus negocios, quedando facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas relacionados con las declaraciones Cambiarias. El señor MARIO LÓPEZ LEÓN, queda -----
facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas, presentar escritos en caso que resulte necesario en general a realizar todo

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



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.-----

acto, diligencia o tramite que considere indispensable para el ----
cabal cumplimiento del presente mandato.-----

C E R T I F I C A

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

GRUPO A -----

- 1. Monica De Hart De Ochoa -----
C.c. No. 32.676.025 -----
- 2. Javier Otero Arteaga -----
C.C. No. 91.263.993 -----
- 3. Gethel Moreno Romero -----
C.C. No.32.689.958 -----

GRUPO B -----

- Marcela carvajalino Pagano -----
C.C. 22.579.748 -----
- Walter Tanaka Tatekawa -----
C.C. 16.251.923 -----
- Alain Cortesi Brunner -----
Cedula Extranjeria 215404 -----

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

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,814 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con -----

PROCAPS S.A. NIT 890106527-5 www.procaps.com 97302

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a JAVIER OTERO ARTEAGA, identificado con C.C.91.263.993, para que en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ciudad, como determino:

GRUPO A

1. Monica De Hart De Ochoa

C.c. No. 32.676.025

2. Javier Otero Arteaga

C.C. No. 91.263.993

3. Gethel Moreno Romero

C.C. No.32.689.958

GRUPO B

Marcela carvajalino Pagano

C.C. 22.579.748

Walter Tanaka Tatekawa

C.C. 16.251.923

Alain Cortesi Brunner

Cedula Extranjeria 215404

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

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,815 del libro respectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a GETHEL MORENO ROMERO, identificada con C.C.32.689.958, para que en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ciudad, como determino:

GRUPO A

1. Monica De Hart De Ochoa

C.c. No. 32.676.025

2. Javier Otero Arteaga

C.C. No. 91.263.993

3. Gethel Moreno Romero

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

03-12029466 024802 PROCAPS S.A.
Barranquilla, 02 de Octubre de 2013 Hr:11:31:07



***** Pag. 7
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.-----
NIT: 890.106.527-5.-----

C.C. No.32.689.958 -----
GRUPO B -----
Marcela carvajalino Pagano -----
C.C. 22.579.748 -----
Walter Tanaka Tatekawa -----
C.C. 16.251.923 -----
Alain Cortesi Brunner -----
Cedula Extranjeria 215404 -----
a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.1.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,816 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con -----
C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ----
Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a
MARCELA CARVAJALINO PAGANO, identificada con C.C.22.579.748, para
que en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones
de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del
Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin
perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de
los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta -----
ciudad, como determino: -----

GRUPO A -----
1. Monica De Hart De Ochoa -----
C.c. No. 32.676.025 -----
2. Javier Otero Arteaga -----
C.C. No. 91.263.993 -----
3. Gethel Moreno Romero -----
C.C. No.32.689.958 -----
GRUPO B -----
Marcela carvajalino Pagano -----
C.C. 22.579.748 -----
Walter Tanaka Tatekawa -----
C.C. 16.251.923 -----
Alain Cortesi Brunner -----
Cedula Extranjeria 215404 -----
a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS

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

PROCAPS S.A. NIT 890.106.527-5

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.-----

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

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,817 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con -----
C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ----
Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a
WALTER TANAKA TATEKAWA, identificado con C.C.16.251.923, para que
en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de
carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo
A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin ----
perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de
los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ----
ciudad, como determino:-----

GRUPO A -----

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

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

2. Javier Otero Arteaga -----

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

3. Gethel Moreno Romero -----

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

GRUPO B -----

Marcela carvajalino Pagano -----

C.C. 22.579.748 -----

Walter Tanaka Tatekawa -----

C.C. 16.251.923 -----

Alain Cortesi Brunner -----

Cedula Extranjeria 215404 -----

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

C E R T I F I C A

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

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



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.-----

A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin -----
perjuicio de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de
los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta -----
ciudad, como determino: -----

- GRUPO A -----
1. Monica De Hart De Ochoa -----
C.C. No. 32.676.025 -----
2. Javier Otero Arteaga -----
C.C. No. 91.263.993 -----
3. Gethel Moreno Romero -----
C.C. No.32.689.958 -----

- GRUPO B -----
Marcela carvajalino Pagano -----
C.C. 22.579.748 -----
Walter Tanaka Tatekawa -----
C.C. 16.251.923 -----
Alain Cortesi Brunner -----
Cedula Extranjeria 215404 -----

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

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,909 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía -----
No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de -----
Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ----
conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ----
todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y -----
Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me -----
permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y -----
suficiente a las, personas que se relacionan a continuación -----
funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ----
suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----
NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazaran a los funcionanos integrantes de los ----
Grupds A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara

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

PROCAPS S.A. NIT 860075580-2 www.procaps.com 07302

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

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

de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo
A: 1. RODRIGO PIERNAGORDA SÁENZ C.C. No. 80.268.687, expedida en
Bogotá.-----

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en
Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto
de 2012 bajo el Nro 4,911 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad,
de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía -----
No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de -----
Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ----
conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ----
todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y -----
Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que
reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me ----
permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y -----
suficiente a las, personas que se relacionan a continuación -----
funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de
la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro
de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ----
suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----
NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos
Grupos A y B, reemplazarán a los funcionarios integrantes de los ----
Grups A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara

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



***** Pag. 9
 C A M A R A D E C O M E R C I O
 D E B A R R A N Q U I L L A
 04*****

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

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

de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
 anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo
 A: 3. DAVID LECLERCQ LARRARTE C.C. No. 79.154.988, expedida en -----
 Bogotá.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,912 del libro respectivo,-----
 consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía -----
 No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de -----
 Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ----
 conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ----
 todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y -----
 Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me -----
 permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y -----
 suficiente a las personas que se relacionan a continuación -----
 funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ----
 suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----
 NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazaran a los funcionarios integrantes de los ----
 Grupos A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
 anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo
 B: 1. SANDRA BIBIANA MALLUNGO BENITEZ C.C. No. 51.853.314, expedida en Bogotá.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,913 del libro respectivo,-----
 consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía -----
 No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de -----
 Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ----
 conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ----
 todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y -----
 Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me -----

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

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.-----

permite manifestarles que confiero poder especial, amplio y -----
suficiente a las, personas que se relacionan a continuación -----
funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de -----
la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro -----
de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ----
suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE -----
NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos -----
Grupos A y B, reemplazarán a los funcionarios integrantes de los ----
Grupos A y B, que actualmente se encuentran inscritos en la Cámara -----
de Comercio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo -----
B: 2. EDGAR BELTRÁN ESTUPIÑAN C.C. No. 79.521.456, expedida en -----
Bogotá.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 06 de Dic/bre de 2012, otorgado en -----
Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 19 de Dic/bre -----
de 2012 bajo el Nro 4,982 del libro respectivo,-----
consta, que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, mayor de edad y vecino -----
de Barranquilla, identificado con la cédula de ciudadanía -----
No.7.463.982 de Barranquilla, en mi calidad de REPRESENTANTE LEGAL -----
y en condición de PRESIDENTE de C.I PROCAPS S.A. sociedad -----
domiciliada en Barranquilla y legalmente constituida; manifiesto -----
que confiero PODER ESPECIAL a la Doctora MARCELA CARVAJALINO PAGANO, -----
identificada con cédula de ciudadanía No.22.579.748 con las -----
siguientes facultades: Representar a C.I PROCAPS ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y judiciales, en asuntos de naturaleza -----
cambiaria y fiscal, tales como: contestar, 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 deberán 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 devolucion de ----
impuestos.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 06 de Dic/bre de 2012, otorgado en -----
Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 19 de Dic/bre -----
de 2012 bajo el Nro 4,983 del libro respectivo,-----
consta, que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, mayor de edad y vecino -----
de Barranquilla, identificado con la cédula de ciudadanía -----
No.7.463.982 de Barranquilla, en mi calidad de REPRESENTANTE LEGAL -----
y en condición de PRESIDENTE de C.I PROCAPS S.A. sociedad -----
domiciliada en Barranquilla y legalmente constituida; manifiesto -----
que confiero PODER ESPECIAL a la Doctora CRISTINA VIOLI -----
FRANCESCHINI, identificada con cédula de ciudadanía No.22.463.716 -----

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



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.-----

con las siguientes facultades: Representar a C.I PROCAPS 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 devolucion de ---- impuestos.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 01 de Agosto de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 17 de Agosto de 2012 bajo el Nro 4,913 del libro respectivo,----- consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía ----- No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de ----- Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., ---- conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, ---- todo lo cual consta en el Certificado de Existencia y ----- Representación Legal de la Cámara de Comercio de Barranquilla, que reposa en sus archivos e inscrito en su debida oportunidad, me ---- permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y ----- suficiente a las, personas que se relacionan a continuación ----- funcionarios de la empresa, para que en nombre y representación de la sociedad, suscriban en forma Conjunta, Contratos de Suministro de Mercancías y Servicios con Entidades Oficiales; hasta por la ---- suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE ----- NORTEAMERICA (USD800.000.00). La conformación de estos dos nuevos Grupos A y B, reemplazaran a los funcionanos integrantes de los ---- Grupds A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades ----- anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo B: 3. LILIANA BENAVIDES BUITRAGO C.C. No. 52.250.516, expedida en Bogotá.-----

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores

PROCAPS S.A. NIT 890.106.527-5 - www.procaps.com.co 97302

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

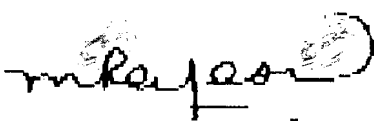
C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 27 de Marzo de 2013.

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

C E R T I F I C A

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


 CAMARA DE
COMERCIO
DE BARRANQUILLA

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

Referencia : Expediente N° 13 157114
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"FORMAS DE DOSIS DE LIBERACIÓN CONTROLADA
ENCERRADAS RESISTENTES A MANIPULACIONES
INDEBIDAS"
Solicitante : PURDUE PHARMA L.P.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 673 del 15 de agosto de 2013

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad PROCAPS S.A. conformada bajo las leyes de la República de Colombia 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 "FORMAS DE DOSIS DE LIBERACIÓN CONTROLADA ENCERRADAS RESISTENTES A MANIPULACIONES

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

INDEBIDAS", cuyo titular PURDUE PHARMA L.P., y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular analgésicos. 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 3 de julio de 2013, reivindicando prioridad bajo la solicitud US201061426306P del 2010-12-22; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 673 del 15 de agosto de 2013, cuya publicación internacional corresponde a la WO2012085656 del 2012-06-28.

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

2.2. La solicitud colombiana 13 157114 objeto de la presente oposición se refiere a una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende: un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un primer material de matriz, y una cubierta que encierra el núcleo y que comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersado en un segundo material de matriz; donde la cantidad de agente activo liberado de la forma de dosis es proporcional dentro de un 20% al tiempo transcurrido de 8 a 24 horas, según se mide mediante una disolución in vitro en un Aparato USP 1 (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

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

- D1: US2009081290 publicada el 26 de marzo de 2009.

2.4. Ahora bien, el documento D1, se refiere a formas de dosificación farmacéuticas, por ejemplo, para una forma de dosificación resistente a la manipulación que incluye un analgésico opioide y los procesos de fabricación, usos y métodos de tratamiento de los mismos. Particularmente, D1 en el ejemplo 12 describe una forma sólida de dosificación oral compuesta de un núcleo de matriz que comprende oxycodona y una cubierta de núcleo. Particularmente este ejemplo se

refiere a una forma sólida que comprenden 10 mg de clorhidrato de oxicodona, que incluyen comprimidos de núcleo tal como se presenta en el Ejemplo 2.3 e ilustra su fabricación y configuración de recubrimiento por una capa de óxido de polietileno para proporcionar un retardo de la liberación. Este documento, por lo tanto, se anticipa el concepto general único que une los diferentes temas contenidos en la presente solicitud. Por lo tanto, este concepto no puede servir como único concepto inventivo general para buscar patentabilidad. Ahora bien, D1 también define en los párrafos [0006] a [0018] además del ejemplo 12, una forma de dosificación de liberación controlada compuesto de un núcleo de matriz y una capa de recubrimiento, cada uno a partir de óxido de polietileno, en el que el núcleo comprende el opioide analgésico tal como oxicodona HCl. El método se produce mediante el recubrimiento por compresión y curado. Las formas de dosificación de D1 son resistentes a la manipulación y proporcionan una cinética de liberación sustancialmente idénticos independientes de la forma de dosificación. Como se evidencia, esta anterioridad define la misma materia que comprende la presente solicitud. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 13 157114 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.8.1 CARENCIA 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, el 22 de diciembre de 2010, ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una forma de dosis de liberación controlada sólida que comprende: un núcleo que comprende una primera porción de un analgésico opioide dispersado en un primer material de matriz, y una cubierta que encierra el núcleo y que comprende una segunda porción del analgésico opioide dispersado en un segundo material de matriz, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

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

2.10 Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada ***“FORMAS DE DOSIS DE LIBERACIÓN CONTROLADA ENCERRADAS RESISTENTES A MANIPULACIONES INDEBIDAS”***, cuyo titular

PURDUE PHARMA L.P, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 673 del 15 de agosto de 2013.

3. PRUEBAS

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

- D1: US2009081290 publicada el 26 de marzo de 2009.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.2. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

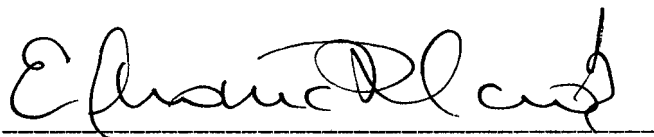
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de PROCAPS S.A.
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: US2009081290 publicada el 26 de marzo de 2009.

6. NOTIFICACIONES

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

Señor director,



ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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