



No. 13-297794- -00003-0000

Fecha: 2014-06-10 16:52:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 37/31

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 297794

Solicitante: SINI-AMERICAN TIANJIN SMITHKLINE AND FRECH LAB. LTD

Apoderado: CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Título de la Nueva Creación: COMPRIMIDO MASTICABLE DE IBUPROFENO

Gaceta: 690

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural ☒ Persona Jurídica
PROCAPS S.A.

Nombre o denominación /Razón social completa

WALTER TANAKA TATEKAWA

Nombre del representante legal

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

Número 890106527-5 _____

Dirección: CALLE 80 78B 201 _____ Ciudad BARRANQUILLA

Teléfono 055 3719900 Fax: _____ Correo electrónico _____

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

3. Datos del representante o apoderado:

MORENO BOHORQUEZ ELIANA ISaura

51.975.664

83823

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección del representante

CRA 13 119-95 OFICINA 104

Dirección electrónica
negocios@optimum-co.com

No. Fax
(571)6121979

Número telefónico
(571)2131213

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

4. Fundamentos de la oposición

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

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

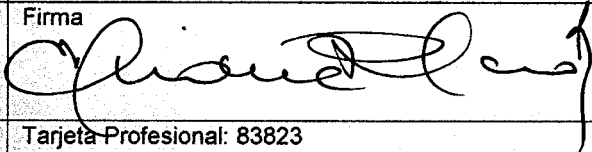
Prórroga: SI ☐ NO ☐

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poder, si fuera el caso.
- ☒ Fundamentos de la oposición. Se anexan 6 folios (obligatorios indicar cuántos).
- ☒ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 10 folios (obligatorios indicar cuántos)
- ☒ Copias para traslado.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre del Firmante
ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ
CC. 51.975.664

Firma

Tarjeta Profesional: 83823

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0061529

Bogotá D.C., Junio 10 de 2014 - 16:04:07

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	651927216	06/06/2014	670.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES POSICION POR CADA CLASE-MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	335.000.00	335.000.00
				\$335.000.00

SON: **TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-297794-00003-0000

Fecha: 2014-06-10 16:52:33 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 37 31

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

, Junio 10 de 2014 - 16:04:08

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

Referencia : Expediente N° 13 297794
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPRIMIDO MASTICABLE DE IBUPROFENO"
Solicitante : SINI-AMERICAN TIANJIN SMITHKLINE AND FRECH
LAB. LTD.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 690 del 20 de Marzo de 2014

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 "**COMPRIMIDO MASTICABLE DE IBUPROFENO**", cuyo titular **SINI-AMERICAN TIANJIN SMITHKLINE AND FRECH LAB. LTD.**, 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 **IBUPROFENO**. 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 20 de diciembre de 2013, reivindicando prioridad bajo las solicitudes CN20111182886 del 2011-07-01; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 690 del 20 de Marzo de 2014, cuya publicación internacional corresponde a la WO2013004123 del 2013-01-10.
- 2.2. La solicitud colombiana 13 297794 objeto de la presente oposición se refiere a un comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno en una cantidad de 200 a 400 mg que tienen un tamaño medio de partícula entre 250mu y 400mu y un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, estabilizantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes potenciadores de sabor, agentes colorantes, agentes de deslizamiento y lubricantes.
- 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: US5780046 publicada el 14 de julio de 1998.

2.4. Ahora bien, el documento D1, se refiere a formulaciones organolépticamente aceptables sólidas orales de ibuprofeno. En el ejemplo 3 de la columna 6, línea 62 de dicho documento D1, se revelan tabletas masticables que contienen ibuprofeno en formulaciones de comprimidos masticables organolépticamente aceptables que incluyen a) 200 mg de ibuprofeno; b) 5 mg a 400 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg de un componente acidificante sólido; y c) de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5g, de un excipiente farmacéuticamente y organolépticamente aceptable, tal como dextratos, maltodextrinas, lactosa, almidones modificados, estearato de aluminio, base de goma de mascar y azúcares, así como otros materiales adecuados como agentes de relleno y Carnier. Dicho documento D1 define la conformación de formulaciones de tabletas masticables y en la columna 3, líneas 43 en adelante define que estas pueden contener de 5 o 10 mg, tal como en el caso de los niños pequeños, a 1g o más para los adultos mayores, preferiblemente de 50 mg a 800 mg, más preferiblemente 100 a 400 mg de ibuprofeno para el alivio de dolores menores. 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 297794** 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:

- 2.6.1. 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 1º de julio de 2011, ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en los documento D1, formulaciones de un comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno en una cantidad de 200 a 400 mg mu y un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, estabilizantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes potenciadores de sabor, agentes colorantes, agentes de deslizamiento y lubricantes., sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.
- 2.7. 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.
- 2.8. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada **“COMPRIMIDO MASTICABLE DE IBUPROFENO”**, cuyo titular SINI-AMERICAN TIANJIN SMITHKLINE AND FRECH LAB. LTD., solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 690 del 20 de Marzo de 2014.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

3. PRUEBAS

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

- D1: US5780046 publicada el 14 de julio de 1998.

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:

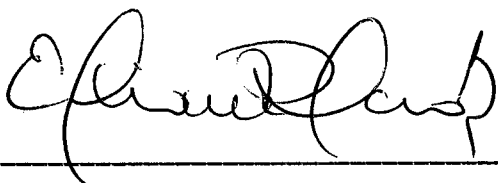
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: US5780046 publicada el 14 de julio de 1998.

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.

ANEXO 1



US005780046A

United States Patent [19]
Humber et al.

[11] **Patent Number:** **5,780,046**
[45] **Date of Patent:** **Jul. 14, 1998**

[54] **ORAL FORMULATIONS OF S(+)-IBUPROFEN**
[75] Inventors: **Leslie G. Humber**, Brunswick, N.J.;
Gerald L. Reuter, Plattsburgh, N.Y.
[73] Assignee: **American Home Products Corporation**, Madison, N.J.
[21] Appl. No.: **661,207**
[22] Filed: **Jun. 10, 1996**

Related U.S. Application Data

[60] Provisional application No. 60/000,169 Jun. 13, 1995.
[51] Int. Cl.⁶ **A61K 9/10; A61K 9/14; A61K 9/20; A61K 9/46**
[52] U.S. Cl. **424/440; 424/441; 424/442; 424/464; 424/466; 424/489; 514/937**
[58] Field of Search **424/440, 441, 424/442, 464, 466, 489**

References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,260,148	10/1941	Mable	99/135
3,228,831	1/1966	Nicholson et al.	167/53
4,265,847	5/1981	Hunt et al.	264/122
4,305,502	12/1981	Gregory et al.	206/532
4,371,516	2/1983	Gregory et al.	424/22
4,639,368	1/1987	Njazi et al.	424/48
4,762,702	8/1988	Gergely et al.	424/44
4,764,378	8/1988	Keith et al.	424/435

4,788,220	11/1988	Mody et al.	514/557
4,800,087	1/1989	Mehta	424/497
4,835,186	5/1989	Reuter et al.	514/570
4,835,187	5/1989	Reuter et al.	514/570
4,835,188	5/1989	Ho et al.	514/570
4,851,226	7/1989	Julian et al.	424/441
4,851,444	7/1989	Sunshine et al.	514/570
4,861,797	8/1989	Haas	514/557
4,873,231	10/1989	Smith	514/557
4,877,620	10/1989	Loew et al.	424/451
4,879,108	11/1989	Yang et al.	424/440
4,942,039	7/1990	Duvall et al.	424/466
4,975,465	12/1990	Motola et al.	514/557
5,084,278	1/1992	Mehta	424/441
5,190,981	3/1993	Wechter	514/900
5,225,197	7/1993	Bolt et al.	424/440
5,380,535	1/1995	Geyer et al.	424/484

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO9220334 11/1992 WIPO .

OTHER PUBLICATIONS

Translation of Seractil 200 mg package insert Apr. 1995.
Communications, J. Pharm. Pharmac., vol. 28, (1976), 256.
Primary Examiner—Thurman K. Page
Assistant Examiner—James M. Spear
Attorney, Agent, or Firm—Steven R. Eck

[57] **ABSTRACT**

This invention discloses organoleptically acceptable formulations containing S(+)-2-(p-isobutylphenyl)-propionic acid, also known as S(+)-ibuprofen.

11 Claims, No Drawings

5,780,046

1

ORAL FORMULATIONS OF S(+)-IBUPROFEN

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/000,169, filed Jun. 13, 1995.

This invention relates to novel formulations of ibuprofen. More particularly, this invention relates to organoleptically acceptable solid oral formulations of S(+)-ibuprofen. For the purposes of this description, organoleptically acceptable compounds, materials and formulations are those which can contact the taste receptors of the recipient's mouth and which are generally acceptable to the senses of the recipient, particularly the sense of taste. More particularly, the organoleptically acceptable formulations of this invention are those solid oral formulations in which the S(+)-ibuprofen component does not have the unpleasant, bitter taste normally associated with a racemic mixture of ibuprofen.

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to organoleptically acceptable formulations of ibuprofen. The racemic mixtures of ibuprofen, a widely used analgesic and antipyretic, are generally considered to be bitter and not sufficiently palatable for most types of administration which allows the recipient to taste the ibuprofen mixture.

Some flavoring agents, such as chocolate, banana, orange, lemon, licorice, root beer and raspberry flavorings, have been proposed for bitter tasting drugs, but they are generally not dependable in masking the disagreeable taste. Bitter properties are generally difficult to mask successfully if they do not mimic the expected natural taste of the flavoring agent. For this reason, pharmaceuticals with a bitter taste, such as ibuprofen, are not particularly sought for many oral dosage forms of administration, such as chewable tablets and oral liquids.

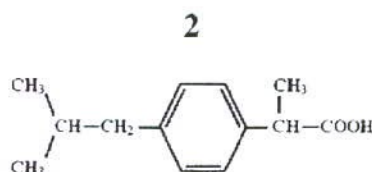
The quickly dissolving dosage forms described in U.S. Pat. Nos. 4,305,502 and 4,371,516 (both issued to Gregory et al.) are manufactured to disintegrate in water in a few seconds and hence break down quickly in the saliva of the mouth. Such dosage forms are generally limited to use with medicaments which have a neutral taste or a taste which is only slightly disagreeable and which can be masked with flavoring agents.

U.S. Pat. Nos. 4,835,186 (Reuter et al.), 4,835,187 (Reuter et al.), and 4,835,188 (Ho et al.) teach and claim spray dried ibuprofen formulations in which the ibuprofen is coated and formed into small particles that may pass through the mouth without presenting an unpleasant taste.

Ibuprofen is sold under the Advil® name by Wyeth-Ayerst Laboratories, a Division of American Home Products Corporation. Wyeth-Ayerst Laboratories also sells Children's Advil® Suspension, which is a sucrose-sweetened, fruit-flavored liquid suspension designed for oral use.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

Ibuprofen is (±)-2-(p-isobutylphenyl)-propionic acid, also known as α-Methyl-4-(2-methylpropyl)benzene-acetic acid; p-isobutylhydratropic acid; or 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid, having the structure below:



Ibuprofen is a non-steroidal anti-inflammatory agent (NSAID) which is known to possess analgesic and antipyretic activities. It is useful in the treatment of pain and inflammation associated with various maladies, including the common cold, toothaches, headaches, backaches, menstrual cramps (Dysmenorrhea), the muscular aches and pains associated with Premenstrual Syndrome, rheumatoid arthritis and osteoarthritis, as well as in the reduction of fever.

Like other NSAIDs, Ibuprofen has become widely used in prescription and over-the-counter formulations for the treatment of pain associated with inflammation, both minor and chronic. One of its drawbacks, however, is that it has an unpleasant, bitter taste which tends to limit its acceptability in many oral dosage forms. As mentioned above, methods of alleviating this limitation have included attempts at masking the bitter taste with flavored and/or sweetened mediums or by coating the ibuprofen with substances which prevent it from contacting the taste buds during oral administration. While reducing the extent of the bitterness, these solutions do not make the use of oral ibuprofen formulations organoleptically acceptable to all ibuprofen users. In addition, these steps add to the time and expense of preparing many oral ibuprofen formulations.

It has been discovered that the S (+) stereoisomer of ibuprofen, which may also be referred to herein as (+) 2-(p-isobutylphenyl)-propionic acid, the ibuprofen enantiomer or the enantiomer of ibuprofen, does not contain the unpleasant, bitter taste which the racemic ibuprofen is known to possess. It is, therefore, now understood and considered as within the scope of this invention that the use of the S(+)-stereoisomer of ibuprofen, referred to herein as the enantiomer of ibuprofen, substantially free of its R(-) form enables one to create a wide variety of ibuprofen formulations, preferably solid oral dosage formulations, which are pharmaceutically and organoleptically acceptable for oral administration.

Not only does this knowledge provide those skilled in the art the ability to create organoleptically acceptable ibuprofen formulations, it does so without the need for the additional steps of coating or taste masking the ibuprofen component. In many cases, the technique for coating pharmaceutical materials is imperfect, leaving a portion of the compound in question accessible to the taste buds. Likewise, in formulations where chewing is likely to occur, the grinding action of the teeth can puncture coated particles in the formulation to release some of the unpleasant tasting material. By starting with an acceptable tasting base ingredient, the formulations of this invention eliminate the chance of an unexpected release of unpleasant materials. This improvement not only improves the marketability and reduces production costs of such formulations, it can also improve the recipient's compliance with a prescribed dosage regimen.

In view of this knowledge, the present invention comprises organoleptically acceptable oral formulations comprising, in whole or in part, the S(+)-stereoisomer of ibuprofen. These oral formulations include those orally administrable formulations in which the active ingredients or drugs of the formulation may normally be presented to the taste and or smell receptors of the recipient. Such formulations include, but are not limited to, organoleptically accept-

5,780,046

3

able ibuprofen liquid solutions, suspensions, emulsions, syrups, colloids, sachets, tablets, including chewable, buccal and sublingual tablets, powders or granular compositions, effervescent formulations, cachets, troches or lozenges, pastes, foams, dentifrices and gels. Because of the use of NSAIDs in veterinary medicine, formulations which are organoleptically acceptable to animals, particularly companion animals such as cats and dogs, can be produced within the scope of this invention.

In its simplest form, this invention comprises an organoleptically acceptable ibuprofen formulation which comprises the ibuprofen eutomer, itself. This compound may be taken orally by itself for the relief described above. The eutomer of ibuprofen may be taken with water, fruit juices, soft drinks, milk or other liquids or beverages being used to assist in the oral administration of the drug. Other simplified administrations can include the administration of the eutomer to food, which may then be consumed in the normal fashion. These food-related or drink-related routes of administration may be preferred by any number of recipients, particularly children.

It is preferred that the formulations of this invention containing the ibuprofen eutomer also contain an acidic component of sufficient amount to maintain the pH of the formulation below 7, preferably between 2 and 6. Pharmaceutically acceptable acids for use in these formulations include, but are not limited to, commonly used food acids such as citric acid, tartaric acid, malic acid, fumaric acid, lactic acid, adipic acid, ascorbic acid, aspartic acid, erythorbic acid, glutamic acid, and succinic acid.

The ibuprofen eutomer-containing compositions of this invention may be used in the manner and for the dosages suggested for the ibuprofen tablets and capsules presently on the market. It will be understood by those skilled in the art that ibuprofen, like other NSAIDs, may exhibit a variation in response from individual to individual. Therefore, the recommended initial therapeutic dose should be one which is likely to be effective for the majority of recipients, with the dosage being adjusted thereafter according to the beneficial and adverse effects observed by the recipient.

The ibuprofen eutomer of this invention should be administered in the smallest dose which will effectuate the desired physiological result. This may comprise a single dose of from as little as 5 or 10 mg, such as in the case of small infants, to 1 g or more for larger adults, preferably from 50 mg to 800 mg, most preferably 100 to 400 mg, of the ibuprofen eutomer for relief of minor pain. Suggested dosages for pain associated with more chronic problems would range from approximately 600 to 3200 mg per day in regimens of 300 mg q.i.d. or 400 mg, 600 mg or 800 mg, t.i.d. or b.i.d. It will be understood in the art that a skilled medical practitioner will direct the administration of this compound through the formulations of this invention according to the needs and medical situation of each patient on an individual basis and that the maximum daily dosage may be raised by a medical practitioner beyond 3200 mg per day if necessary and if tolerated by the patient. It will be understood that, despite the amount of ibuprofen eutomer listed in the examples that follow, the formulations below may be created with any dose of the ibuprofen eutomer described above.

While the ibuprofen eutomer of this invention does not impart an undesirable taste to formulations in which it is used, the formulations described herein may include sweetening or flavoring agents to increase the overall flavor, taste and desirability of the formulation. Such sweetening agents

4

may include all pharmaceutically acceptable sweetening agents including, but not limited to, molasses, glycine, corn syrup, sugars, such as sucrose, glucose, fructose and confectioner's sugar, sorbitol, saccharin, saccharose, saccharin sodium, saccharin calcium, aspartame (available under the Nutrasweet® trademark, Nutrasweet Company, Deerfield, Ill.), stevioside, neohesperidyl dihydrochalcone, glycyrrhiza, perillaldehyde, xylitol, dextrose, mannitol and lactose.

The formulations herein may also include pharmaceutically acceptable excipients, fillers, diluents, lubricants, disintegrants, suspending or stabilizing agents, and binding agents including, but not limited to, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, gelatin, alginic acid, acacia gum, sodium citrate, complex silicates, calcium carbonate, glycine, dextrin, sucrose, sorbitol, dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, kaolin, mannitol, sodium chloride, talc, dry starch (e.g. corn, potato or tapioca starch) and powdered sugar.

In a simple form, the formulations of this invention would include powdered or granular dosage formulations containing the ibuprofen eutomer. For instance, the eutomer can be taken orally, by itself, in a powdered or granular form. The recipient may wish to place such a powdered or granular formulation into his mouth and wash it down by drinking a liquid or eating a solid food. Because of the relatively small volume of S(+) ibuprofen found in the dosages described herein, it may be preferable to include in the powdered or granular dosage form one or more organoleptically acceptable powdered pharmaceutical components. These may be compounds with additional pharmaceutical activities or fillers, sweeteners, etc. as described herein. It will be understood that any dosage of ibuprofen eutomer can be administered in this way, with the volume of additional components being limited only to the amount found acceptable to a recipient.

With the use of this S(+) eutomer of ibuprofen, organoleptically acceptable oral liquid ibuprofen dosage forms can be formulated and utilized, most particularly with an acidic component. Such liquid formulations may be created with a water base.

These oral liquids may include any oral liquid formulations utilizing the eutomer of ibuprofen, including the mere incorporation of the desired dose of ibuprofen eutomer into a normally consumed amount of beverages and drinks including for example, but not limited to, carbonated or non-carbonated water, fruit juices, coffee, tea, soft drinks and milk. Such liquid formulations also preferably contain an acidic component, as described herein, sufficient to maintain the pH of the liquid formulation below 7, preferably between 2 and 6. Because of the relatively small volume occupied by a single dose of the ibuprofen eutomer and an accompanying acidic component, it may be preferable to incorporate these materials into a small, manageable amount of one or more pharmaceutically elegant and organoleptically acceptable materials, such as those described herein.

In one type of preferred oral liquid of this invention, the oral liquid comprises from about 0.8% to about 4% ibuprofen eutomer weight by volume of the total composition, about 0.1% to about 2% weight by volume of the total composition of suspension stabilizing agents, about 20% to about 70% by weight of the total composition of one or more flavoring agents, about 30% to about 70% weight by volume of the total composition of water, with the composition

5.780.046

5

containing a pharmaceutically and organoleptically acceptable food acid, such as citric acid or phosphoric acid, in an amount of 0.1% to about 2% weight by volume. Preferably the suspending agents include xanthan gum, microcrystalline cellulose, sodium carboxymethylcellulose and polysorbate 80. Examples 1 and 2, below, describe how two such formulations may be produced.

EXAMPLE 1

Ingredient	Percent Wt/Vol.	Grams Per 15 Liters
Xanthan Gum	0.15	22.5
Microcrystalline Cellulose	0.75	112.5
Sodium Benzoate, NF	0.25	37.5
Citric Acid, Monohydrate, USP	0.95	142.5
Sucrose, NF	50.00	7500.0
Com Syrup	20.00	3000.00
Ibuprofen Eutomer	2.0	300.0
Sodium Carboxymethylcellulose, USP	0.10	15.0
Polysorbate 80, NF	0.30	45.0
Red FDC 40 Color	0.15	2.25
Disodium Edetate, USP	0.05	7.5
Artificial Lime Flavor Oil	0.16	24.0
Phosphoric Acid	q.s. to pH 3.0-3.5	q.s. to pH 3.0-3.5
Purified Water, USP	q.s. to 100 mL	q.s. to 15000 mL

A first portion of this oral liquid formulation may be prepared by first placing the Sorbitol solution and glycerin portions into a jacketed kettle equipped with a stirrer. Then the sodium carboxymethyl cellulose component is sprinkled onto the solution and mixed for 10 minutes until it becomes completely wet. The mixture should then be heated to about 70° C. and mixed until the gum is completely hydrated, followed by cooling of the mixture to 45° C. and addition of the polysorbate 80 component. Mixing is continued while cooling the mixture to 30° C. The ibuprofen eutomer is sprinkled slowly into the mixture and mixing continued for 15 minutes.

A second portion is then created by placing the required amount of water into a container equipped with a propeller-type mixer and adding slowly and hydrating the xanthan gum by mixing with a high shear for approximately 25 minutes. This should be followed by placing into a separate mixing vessel, equipped with a propeller type mixer, a quantity of water equivalent to about 30% to 40% by volume of the total batch (4500 to 6000 mL). The microcrystalline cellulose may then be sprinkled onto the water and mixed at medium shear for about 30 minutes to completely disperse the cellulose.

The required amount of the xanthan gum solution from the first portion, above, is added to the cellulose suspension with mixing for about 15 minutes or until a uniform suspension is obtained. This is followed by slow addition of the sucrose with mixing for about 15 minutes, or until no sucrose particles are observed. Coloring agents, such as the Red FDC 40 Color mentioned above, may be added and mixed until dispersed throughout the mixture.

This is followed by addition of the slurry from the first portion, above, and slowly mixing for about 15 minutes. The sodium benzoate, disodium edetate and citric acid and flavoring are then added and mixed for about 5 minutes after each addition. The phosphoric acid component is added with mixing until the formulation reaches a pH from about 3.0 to about 3.5. The final formulation should be balanced with water and mixed until the formulation is homogenous.

6

EXAMPLE 2

Another example of an oral liquid formulation utilizing S(+) ibuprofen is the following:

Ingredient	Percent Wght/Vol.	Grams Per 15 Liters
Xanthan Gum	0.15	22.5
Microcrystalline Cellulose	0.75	112.5
Sodium Benzoate, NF	0.25	37.5
Citric Acid Hydrous, USP	0.95	142.5
Sucrose, NF	50.00	7500.0
Glycerin, USP	10.00	1500.00
Sorbitol Solution, USP	10.00	1500.00
Ibuprofen Eutomer	2.0	300.0
Sodium Carboxymethylcellulose, USP	0.10	15.0
Polysorbate 80, NF	0.30	45.0
Red FDC 40 Color	0.15	2.25
Disodium Edetate, USP	0.05	7.5
Artificial Lemon Flavor Oil	0.16	24.0
Hydrochloric Acid	q.s. to pH 2.5-3.5	q.s. to pH 2.5-3.5
Purified Water, USP	q.s. to 100 mL	q.s. to 15000 mL

This preparation may be prepared by measuring the sorbitol solution and glycerin into a jacketed kettle equipped with a stirrer. Into this solution is sprinkled the sodium carboxymethylcellulose, which is mixed for 10 minutes or until all of the particles are completely wet. The resulting mixture is then heated to about 70° C. and mixed until the gum is completely hydrated, after which the mixture is cooled to 45° C. and the Polysorbate 80 is added. Mixing is then continued while the mixture is cooled to 30° C. The ibuprofen eutomer is then added slowly into the mixture and mixing is continued for 15 minutes to produce what is referred to below as the ibuprofen slurry.

A second solution, which may be referred to as the xanthan gum solution, is prepared first in the form of a 1% by weight xanthan gum solution in water. The xanthan gum should be added slowly to the water and mixed at high shear for approximately 25 minutes. Into a separate mixing vessel equipped with a mixer is placed a volume of water equivalent to 30% to 40% weight by volume of the total batch (4500 to 6000 ml). The microcrystalline cellulose is then sprinkled onto the water and mixed at medium shear for 30 minutes or until the microcrystalline cellulose is completely suspended. The required amount of xanthan gum solution is then added to the microcrystalline cellulose suspension with mixing for 15 minutes or until a uniform suspension is obtained.

The sucrose is then added slowly to the second solution with mixing for 15 minutes or until no sucrose particles are observed. The coloring agents may then be added. The required amount of the ibuprofen slurry is then added slowly and mixed for 15 minutes. The sodium benzoate, disodium edetate and citric acid are then sequentially added and mixed for 5 minutes following each addition. The hydrochloric acid component is added with mixing until the formulation reaches a pH from about 2.5 to about 3.5. The remainder of the water is then added with mixing until the formulation is homogenous.

EXAMPLE 3

Chewable Tablets Containing the Ibuprofen Eutomer

Chewable tablets containing the ibuprofen eutomer and falling within the scope of this invention will be understood to include those chewable tablet formulations known in the art to be pharmaceutically and organoleptically acceptable.

5.780.046

7

These formulations will include those having a) ibuprofen eutomer in the dosage amounts described herein; b) from about 5 mg to about 400 mg, preferably from about 10 mg to about 200 mg, of a solid acidifier component, such as the food acid components described herein; and c) from about 50 mg to about 5 g, preferably from about 100 mg to about 1 g, of a pharmaceutically and organoleptically acceptable excipient, such as dextrates, maltodextrins, lactose, modified food starches, aluminum stearate, chewing gum base, and compactable food grade sugars, as well as other materials suitable as filler and carrier agents. Optionally, these chewable tablet formulations may contain up to about 100 mg of a pharmaceutically acceptable glidants or lubricants. An example of such a chewable tablet is provided below:

Ingredients	Claim/ Tablet	Input For 1000 Tablets
Ibuprofen Eutomer	200 mg	0.200 kg
Citric Acid, USP		0.030 kg
Manitol, USP		0.532 kg
Polyethylene Glycol, 8000, NF, Powdered		0.144 kg
Flavor-Marshmallow-P3863, H. Kohnstamm & Co.		0.00480 kg
Magnesium Stearate, USP		0.00580 kg
Theoretical Tablet Weight	=	916.6 mg

Manufacturing Procedure For Ibuprofen Eutomer Chew Tablets

Precaution: All operations must be carried out at a relative humidity not exceeding 30% and at a temperature not exceeding 27° C. (80° F.).

Chewable tablets of this formulation may be prepared by first blending the ibuprofen eutomer, sorbitol, citric acid, polyethylene glycol 9000, and spearmint flavor in a blender for about 10 minutes. This is followed by passing this newly formed blend through a mill using a #14 screen, medium speed, knives forward. Then add the magnesium stearate to the mixture and blend for about one (1) minute. This blended mixture should then be compressed into tablets of the correct weight using a 1/8" flat, round, beveled edge punch and die set.

The organoleptically acceptable ibuprofen eutomer formulations of this invention also include effervescent or foaming formulations. These formulations include any pharmaceutical composition which utilizes the ibuprofen eutomer in an effervescent formulation, particularly those containing an effervescent or foaming combination of an organoleptically acceptable acid, such as a food grade acid, and a carbonate. Pharmaceutically acceptable acids for use in these formulations include, but are not limited to, citric acid, tartaric acid, malic acid, fumaric acid, adipic acid, ascorbic acid, aspartic acid, erythorbic acid, glutamic acid, and succinic acid. Glycine may also be used as part of the acidic component, if desired, but it is most preferred that glycine not comprise the majority of the acidic component. It is most preferred that the acidic component of these effervescent formulations exceed that of the carbonate component to create an effervescent solution with a pH below 7, more preferably below 6.

The carbonates may include any effervescent or foaming carbonate which is pharmaceutically and organoleptically acceptable, including, but not limited to, sodium bicarbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, calcium carbonate, ammonium carbonate, magnesium carbonate, and the like. It is understood that the acidic and carbonate components of these formulations may comprise one or more of the acceptable acids or carbonates.

8

In the broadest sense, the effervescent or foaming formulations of this invention comprise the active ibuprofen eutomer, plus any active amounts of the acid and carbonate components. Preferably, the portions of these three components comprise a) the desired amount of the ibuprofen eutomer, b) from about 0.5% to about 50% by weight of the acid component and c) from about 0.5% to 50% by weight of the carbonate component.

For instance, a single dose of this drug may comprise a) 50-800 mg of (+)-2-(p-isobutylphenyl)-propionic acid, b) 1-8 g citric acid, or an equivalent amount of one or more of the other acceptable acids described herein, and c) 1-8 g of sodium bicarbonate, or an equivalent amount of one or more of the acceptable carbonates described herein. It will be understood by those skilled in the art that the components of these formulations may be varied depending upon the required dosage of the drug, the desired amount of effervescence or foaming to be created, as well as the pH of the liquid into which the formulation will be added.

It is also understood that, in addition to these three components, the effervescent or foaming formulations of this invention may include any additional pharmaceutically and organoleptically acceptable components, including, but not limited to, fillers, flavoring agents, coloring agents, sweetening agents, binders, pharmaceutically acceptable odor enhancing agents, perfumes, etc. These formulations may also include other pharmaceutically active agents, such as analgesics, antihistamines, antacids, anti-gas agents, etc. Examples of effervescent or foaming formulations within the scope of this invention include the following:

Effervescent Powders of Ibuprofen Eutomer

One hundred dose batches of an effervescent or foaming powder of this invention can be made by mixing together any of the following combinations, with or without additional components:

EXAMPLE 4

- 1.000 to 80.000 mg ibuprofen eutomer
- 100 g tartaric acid
- 100 g sodium bicarbonate

EXAMPLE 5

- 1.000 to 80.000 mg ibuprofen eutomer
- 150 g malic acid
- 150 g fumaric acid
- 100 grams calcium carbonate
- 200 grams magnesium carbonate
- 100 g fructose

EXAMPLE 6

- 1.000 to 80.000 mg ibuprofen eutomer
- 250 g citric acid
- 125 g potassium carbonate
- 100 g ammonium carbonate

EXAMPLE 7

- 1.000 to 80.000 mg ibuprofen eutomer
- 10 g citric acid
- 10 g sodium bicarbonate
- 40 g sucrose
- 10 g sorbitol
- 10 g mannitol

5.780.046

9

g) 10 g hydroxypropyl cellulose

h) 5 g carboxymethyl cellulose

EXAMPLE 8

Effervescent Tablets Containing the Ibuprofen Eutomer
To make one thousand 200 mg tablets;

Item	Ingredient	Amount
1	Ibuprofen eutomer, micronized powder*	3100 g
2	Sodium Bicarbonate	1000 g
3	Tartaric Acid	300 g
4	Citric Acid	650 g
5	Polyethylene Glycol 6000	250 g
	Theoretical Tablet Weight	2.5 g

*the micronized powder comprises the ibuprofen eutomer milled to a powder of particles preferably less than 50 microns in size.

Manufacturing Procedure

Precaution: After Step #1 all processes to be accomplished in an environment which does not exceed 30% relative humidity.

1. Dry Items 1, 2, 3, and 4 at 105° C. for 4 hours.
2. Blend Items 1, 2, 3 and 4 to make a homogeneous powder.
3. Pass the blend from Step #2 through a 60 mesh sieve.
4. Pass Item #5, through a 60 mesh sieve.
5. Add the screened Item #5 to the blend from Step #3 and blend to only just distribute.
6. Compress using a flat, beveled edge, 3/8", punch and die to a 2.0 g tablet weight.

Directions For Use

Place the desired dose, 200 mg per tablet, into about three fluid ounces of water and wait for the tablet to completely disintegrate before oral administration.

EXAMPLE 9

Effervescent Granules with Ibuprofen Eutomer

To make 1000 sachets or packets, use the ingredients of Example #8 replacing Item #5 with dry orange flavor powder (from MacAndrew & Forbes Co., Camden, N.J. 08104) and replacing Step #6 of Example 8 with the following two steps:

Step #6: Place the powder obtained from procedure Step #5 in a fluidized bed tower and when the powder is suspended with air, add enough water spray to create granules approaching 10 mesh in size.

Step #7: Add heat to dry the granules and remove to a not greater than 25% relative humidity area to package in hermetic packets at 2.5 g each.

Directions for use

Add the desired number of packets to about 3 ounces of water and wait until all granules disintegrate prior to oral administration.

Rapidly Disintegrating Solid Dosage Forms

Another form in which the organoleptically acceptable compositions of this invention may take are the rapidly dissolving or disintegrating dosage forms described in U.S. Pat. No. 4,371,516, the disclosure of which is incorporated herein by reference. These forms are preferably soluble solid forms which are designed to break down in a matter of seconds upon contact with liquids, such as water or the saliva of the recipients mouth. These forms preferably disintegrate within 10 seconds of contact with liquids. Such formulations are especially useful for administering medicines to pediatric or geriatric patients or others who may not be receptive to the treatment and who may attempt to spit out the medicine or hide a non-disintegrating form in their mouth until it can be thrown away later.

10

While the process for making rapidly disintegrating dosage forms which are useful with this invention are described in detail in U.S. Pat. Nos. 4,371,516 (Gregory et al.) and 4,305,502 (Gregory et al.), the following examples demonstrate the production of these dosage forms containing preferred dosage ranges of (+)-2-(p-isobutylphenyl)-propionic acid, referred to below as the ibuprofen eutomer.

EXAMPLE 10

75 individual 50 mg rapidly disintegrating doses of the ibuprofen eutomer can be prepared in the following manner:

- a) A hydrolyzed gelatin solution is prepared by dissolving 30.0 grams of gelatin B.P. in 1,000 ml of purified water with the aid of heat and constant stirring. The resulting gelatin solution is then autoclaved at 121° C. and 15 p.s.i. for one hour. The gelatin solution is then allowed to cool to room temperature.

- b) An aluminum mold containing 75 cylindrical depressions, each depression being about 0.5 cm in diameter and 1 cm deep, is cooled to about -192° C. in liquid nitrogen contained in a stainless steel tray. 100 g of the ibuprofen eutomer, 20 g of benzoic acid, 0.25 g of F.D.C. Yellow No. 5 Coloring Agent, and 0.5 g of Norda spray dried orange flavor are mixed with the gelatin solution and mixed continually while 1/2 ml of the mixture is added to each depression by a hypodermic syringe. The contents of the depressions are allowed to freeze. Then the mold is placed at room temperature under a vacuum of 0.3 mm Hg overnight. The freeze dried formulations, each containing 50 mg of the ibuprofen eutomer, are then removed from the mold and stored under airtight conditions. Each formulation will dissolve in a matter of a few seconds when taken orally or added to a liquid.

It will be understood by those skilled in the art that the techniques described above can be used to formulate rapidly disintegrating dosage forms of this invention containing a variety of individual dosages of (+)-2-(p-isobutylphenyl)-propionic acid. These solutions may also include a variety of flavoring agents, sweetening agents, coloring agents, etc. to make the solutions more appealing to various recipients. In addition, other carrier materials may be used in exchange for the partially hydrolyzed gelatin. These include, but are not limited to, polysaccharides, such as hydrolyzed dextran, alginates (e.g. sodium alginate), and dextrin, or mixtures thereof with each other or with other carrier materials, including acacia, polyvinyl alcohol or polyvinylpyrrolidone.

For the production of these rapidly disintegrating formulations, it is preferred that the (+)-2-(p-isobutylphenyl)-propionic acid utilized be in the form of a micronized powder to eliminate the potential for the perception of a gritty texture as the formulation disintegrates in the recipient's mouth. Most preferably, the (+)-2-(p-isobutylphenyl)-propionic acid is in the form of a micronized powder comprising particles of 50 microns or less. It will be understood by those skilled in the art that these formulations, by the nature of their design, will disintegrate if subjected to moisture or physical handling or concussion. Therefore, it is understood that these formulations should be handled with care and packaged in containers which minimize the risk of their premature disintegration, such as the packaging described in U.S. Pat. No. 4,305,502.

The following examples 11 through 14 list combinations of (+)-2-(p-isobutylphenyl)-propionic acid and other components which may be added to 1,000 ml of the gelatin solution, or other appropriate carrier materials, in the manner described above.

EXAMPLE 11

10 mg ibuprofen eutomer/dose

a) 20 g ibuprofen eutomer

- b) 30 g fructose
- c) 10 g benzoic acid

EXAMPLE 12

- 100 mg ibuprofen eutomer/dose
- a) 200 g ibuprofen eutomer
- b) 0.25 g F.D.C. Yellow No. 5 Coloring Agent
- c) 0.5 g Norda spray dried orange flavor
- d) 25 g sucrose
- e) 20 g benzoic acid

EXAMPLE 13

- 200 mg ibuprofen eutomer/dose
- a) 400 g ibuprofen eutomer
- b) 0.25 g F.D.C. Yellow No. 5 Coloring Agent
- c) 10 g fructose
- d) 15 g sucrose
- e) 40 g benzoic acid

EXAMPLE 14

- 400 mg ibuprofen eutomer/dose—without hydrolyzed gelatin
- a) 533.33 g ibuprofen eutomer
- b) 17 g sodium alginate
- c) 35 g Dextran
- d) 15 g aspartame
- e) distilled water to 1000 ml
- f) 50 g benzoic acid

This formulation, not containing the hydrolyzed gelatin of the previous examples, may be produced in depressions on a 220×330 mm p.v.c. sheet containing 150 cylindrical depressions, each depression being about 0.7 cm deep and about 1.4 cm in diameter, which has been cooled with solid carbon dioxide. The formulation may be produced by suspending the ibuprofen eutomer in the water containing the sodium alginate, Dextran and aspartame listed above with the use of ultrasonic vibrations. 0.75 ml of the suspension can then be placed into each of the p.v.c. sheet's depressions, where they can be freeze dried to complete the rapidly disintegrating solid formulation.

EXAMPLE 15

- 1 g ibuprofen eutomer/dose—without hydrolyzed gelatin
- a) 1,333.33 g ibuprofen eutomer
- b) 20 g polyvinylalcohol
- c) 20 g polyvinylpyrrolidone
- d) 30 g sucrose
- e) 0.2 g Tween 80
- f) distilled water—qs to 1000 ml
- g) 50 g benzoic acid

Another example of a rapidly disintegrating solid formulation may be produced with the components listed above and the carbon dioxide cooled p.v.c. sheet described in the previous example. This may be done by adding the polyvinylalcohol to about 500 ml of hot distilled water, which is then allowed to cool. The polyvinylpyrrolidone, sucrose and Tween 80 can then be added and the mixture shaken to dissolve all of the solids. The ibuprofen eutomer is added and dispersed with ultrasonic vibration. This mixture should then be brought to the final volume of 1000 ml by the addition of distilled water. 0.75 ml of this solution may then be added to each depression for freeze drying to the final solid formulation.

Buccal Formulations

Buccal formulation containing the ibuprofen eutomer of this invention may be produced by the steps set forth in U.S. Pat. No. 4,764,378 (Keith et al.), the contents of which are incorporated herein by reference. It is most preferred that

these buccal formulations have incorporated therein an acidic component, such as a micronized solid food acid. Such a food acid may comprise from about 0.1–2.0% of the weight of the final buccal formulation, though more acid may be added if desired.

EXAMPLE 16

Lozenge or Troche Formulations

Lozenge or troche formulations containing the ibuprofen eutomer may also be prepared for any dosage described herein by methods known in the art. For instance, such lozenges may be prepared by molding and subsequently drying by evaporation a concentrated syrup containing the ibuprofen eutomer, with thickening agents such as acacia or tragacanth gums added, if necessary. This type of lozenge is often referred to as a candy mass lozenge or troche. Using the following ingredients and technique, candy mass lozenges can be made for any dosage of ibuprofen eutomer described herein. Described below is a formulation useful for producing lozenges containing 100 mg of ibuprofen eutomer.

Ingredient	Amount
Sucrose	6,000 g
Cream of Tartar	30.0 g (optional)
Corn Syrup	4,000 g
Citric Acid (fine powder through 100 mesh)	100 mg/4 g
Ibuprofen Eutomer	100 mg/4 g

These lozenges can be produced by adding the sucrose, cream of tartar (optional) and corn syrup listed above to a stock pot with mixing, followed by boiling to dissolve the sucrose and cream of tartar. These components should be removed from the heat when a stiff boil is achieved, which will occur at about 290° F., and about 30% of the original volume is lost to evaporation. These components should be mixed until the mass cools to approximately 280° F. At this point the citric acid and ibuprofen eutomer should be added to the mass with mixing to create a homogenous dispersion. When the batch cools to about 190° F. the mass can be rolled into a rope or columnar shape and cut into 4 g pieces. These pieces may then be placed on a mesh to cool to ambient temperatures.

A more readily disintegrating lozenge or troche form may be made using 9200 g of compressible sugar, such as Dipac® brand compressible sugar (Domino Sugar Co., New York, N.Y.), and the amounts of cream of tartar (optional), citric acid and ibuprofen eutomer (or other preferred dose of the ibuprofen eutomer) described above. These components may be homogeneously mixed and compressed into lozenges of the desired size, such as the 4 g size described above.

In lieu of compressible sugar, an equivalent amount of sucrose or lactose may be thoroughly mixed with a suitable binding agent, such as about 525 g of sodium alginate, and a pharmaceutically suitable granulating fluid to create a wet mass. This wet mass may be passed through a granulating mill and compressed into lozenges of the desired size.

From the description and examples herein it will be understood by those skilled in the art that S(+)-2-(p-isobutylphenyl)-propionic acid, the eutomer of ibuprofen, may be used to create a wide variety of organoleptically acceptable oral formulations within the scope of this invention.

Dentifrice Compositions

Dentifrice compositions known in the art may have S(+) ibuprofen, preferably with an additional acidic component, incorporated therein for use in the prevention or reduction of bone loss and/or for promoting regrowth of bone previously lost. It will be understood that dentifrices herein are intended to include any dental formulations that may be used in the treatment and maintenance of teeth and mouth tissues. These include, but are not limited to pastes, gels, powders, granular compositions, liquids, etc. An example of a toothpaste within the scope of this invention can be produced by slowly adding the non-aqueous components listed below to water, followed by conventional mixing with a roller mill.

EXAMPLE 17

Component	% Composition
S(+) ibuprofen	1%
Magnesium Aluminum Silicate	1%
Citric Acid	1%
Dicalcium Phosphate	46%
Mint or other flavor	4%
Sodium carboxymethylcellulose	0.5%
Sodium Lauryl Sulfate	2%
Water	44.5%

The organoleptically acceptable dentifrices within the scope of this invention may include any of the known dentifrice formulations, preferably with an existing or added acidic component. Paste formulations of this type may contain, for example, by weight from 10–50% of an abrasive system, 0.5–10% thickeners, 10–80% humectant, 0.1–1% sweetener, 0.05–2% flavoring agents, 0.001–0.02% coloring agents, 1–7.5% surfactant, 0.1–0.8% antimicrobial preservatives, and 0.01–5% acidifiers.

Abrasive components of these formulations can include calcium pyrophosphate, hydrated silica, insoluble sodium metaphosphate, organic polymers, alumina trihydrate, dicalcium phosphate dihydrate, dicalcium phosphate anhydrous and calcium carbonate. Thickeners can include silica aerogel, pyrogenic silica, silica precipitates, carboxymethylcellulose, carboxy vinyl polymers, xanthan gum and carrageenan. Humectants of use include sorbitols, glycerine and polyethylene glycols. Useful sweeteners include saccharin, xylitol, cyclamate, aspartame and thaumatococcus. Flavoring agents can be modified according to taste and market acceptability, but include peppermint, spearmint, wintergreen, cinnamon, and anise flavors, as well as essential oils. Any FDA approved coloring agents may be chosen for incorporation into such dental formulations. Surfactants may include sodium laurylsulfate, sodium laurylsarcosinate, pluronics, tweens, sodium cocomonoglyceride sulfonate, sodium dodecylbenzene sulfonate, and dioctylsodium sulfosuccinate. Antimicrobial agents and preservatives for use in this art include parahydroxybenzoates, sorbic acid and benzoic acid. Acid components for these forms include the food acids described herein, including lactic acid, citric acid, phosphoric acid and tartaric acid.

An example of such a dentifrice can be formed from the following ingredients.

EXAMPLE 18

Ingredient	Function	Weight Percentage
Ibuprofen Eutomer	Active Ingredient	2.0%
Silica xerogel	Abrasive	14.0%
Silica aerogel	Thickener	7.5%
Sodium Carboxymethylcellulose	Thickener	1.0%
Sorbitol	Humectant	60%
Saccharin	Sweetener	0.2%
Sodium monofluorophosphate	Fluoride Source	0.76%
Sodium lauryl sulfate (29% Solution)	Surfactant	5%
Tutti Fruitti Flavor (Virginia Dare, AK 27)	Flavoring Agent	1%
Equal Parts Ethylparaben, Methylparaben and Propylparaben	Antimicrobial Preservatives	0.4%
FDC Blue No. 1	Coloring Agent	1%
Phosphoric Acid	Acidifier	q.s. to pH 5.0–5.2
Water, demineralized	Vehicle	q.s. to 100%

To minimize any possibility of demineralization of tooth structure, it is suggested that the pH of this formulation not be lower than about 5.0. Sodium monofluorophosphate is an appropriate fluoride source for use within this desired pH range.

Chewing Gum Formulations

Another organoleptically acceptable formulation within the scope of this invention are chewing gum types of formulations. It will be understood that these types of formulations can be created by incorporating the ibuprofen eutomer, most preferably along with a suitable acidic component, into any of the organoleptically acceptable chewing gum bases. An example of a chewing gum formulation of this invention can be made with the components seen below in Example 19.

EXAMPLE 19

Ingredient	Function in Formulation	Amt. per 3 g Unit	Amt. per 3 kg batch
Ibuprofen Eutomer, micronized	Active Ingredient	0.010 g	10 g
Chicle	Gum Base	1.000 g	1000 g
Glycerol ester of hydrogenated rosin	Gum Base	0.200 g	200 g
Sucrose, fine powder	Sweetener	1.600 g	1600 g
Balsam Tolu	Acidifier	0.187 g	187 g
Cinnamon Oil	Flavoring Agent	0.003 g	3 g

The components listed above can be combined into a chewing gum formulation by warming the gum base ingredients to a softened stage, followed by separate addition steps for the acidifier, sweetener, ibuprofen eutomer and flavoring agent, with kneading to produce a homogenous mixture following each addition. The final homogenous chewing gum formulation can then be rolled out with a sizing machine and cut into 3 g pieces using finely powdered sucrose to facilitate handling, followed by standard wrapping and packaging. It is understood that other chewing gum formulations may be utilized within the scope of this invention and that the components of the formulation described above may be replaced with equivalent amounts of other functional components, including those described herein for use with other formulations.

Veterinary Formulations

It is also understood that the use of organoleptically acceptable formulations is important in veterinary applications. While this is true for any mammal which a veterinary specialist may recommend the use of an NSAID, it is particularly true in the case of companion animals, such as dogs and cats, where owners and handlers appreciate the relative ease of administering readily accepted oral dosage formulations, as opposed to those which must be administered with animal restraint techniques.

Veterinary formulations of this invention include any of the solid or liquid dosage forms mentioned above which may also be given to animals. These formulations may be incorporated into an animal's food or drink or given as a separate pharmaceutical entity. If given separately, it is recommended that the formulation contain an ingredient, preferably a taste ingredient, which is normally found appealing to the animal in question. For example, with cats and dogs a flavor base component of liver digest, seafood digest, poultry digest, desiccated liver, soya flour, sugar, cod liver oil, soy bean meal, fish meal, bone meal, yeast, wheat germ meal, fish meal or other known food bases or a combination thereof may be used. Such ingredients may be used as flavoring agents in the formulations listed above or they may be used as fillers in place of other materials described herein. It will be understood that the percentages of ingredients in animal-oriented oral formulations of this invention will be determined in large part by the size of the animal and the size of the desired formulation. For instance, a relatively small chewable tablet may consist of a mixed and compressed combination of the following:

EXAMPLE 20

Ingredient	Weight Percentage
Ibuprofen Eutomer	60%
Flavor Base Component	15-25%
Microcrystalline Cellulose	10-20%
Povidone K29-32	2-6%
Aluminum Stearate	1-2%
Lactic Acid	0.1-2.0%

To create a larger solid formulation containing a desirable dosage of the ibuprofen eutomer, the amounts of the components may be increased as desired, such as with the following formulation:

EXAMPLE 21

Ingredient	Weight Percentage
Ibuprofen Eutomer	15%
Flavor Base Component	35-45%
Dibasic Calcium Phosphate	15-25%
Microcrystalline Cellulose	15-25%
Povidone K29-32	2-6%
Aluminum Stearate	1-2%

It would be most preferred that these formulations also contain an acidic component, such as a solid food acid. For instance, a food acid such as citric or malic acid can comprise from 1-5% of the weight of the formulation, though the amount of acidic component may be raised if desired. Another chewable solid formulation which may be useful for animal administration would be the following:

EXAMPLE 22

Ingredient	mg tablet
Ibuprofen Eutomer	5-500
Whey, Dry Sweet	2,000
Liver, Desiccated	210
Yeast, Dried	50
Aluminum Stearate, NF	50
Citric Acid	30

EXAMPLE 23

Another chewable tablet formulation for use with companion animals can be produced with the following components and methods. While this example shows the production of 200 mg tablets containing the ibuprofen eutomer, it will be understood that any dosage required can be formulated in this type of formulation.

Ingredients	Amount/Tablet	Amount/1000 Tablet Batch
Ibuprofen Eutomer	200 mg	200 g
Sodium Starch Glycolate, NF (SSG)	600 mg	600 g
Spray Dried U.S.P. Lactose	4441 mg	441 g
Desiccated Liver	252 mg	252 g
Dried Yeast	62 mg	62 g
Aluminum Stearate	45 mg	45 g
Fumaric Acid	100 mg	100 g

Chewable tablets of this formulation can be produced by blending the ibuprofen eutomer, sodium starch glycolate, spray dried lactose, fumaric acid, desiccated liver and dried yeast in a suitable mixer until uniform. Then 1/3 of the quantity of aluminum stearate can be added to a portion, such as approximately 10%, of the mixture of ingredients just described with mixing until uniform. The remaining mass of the ingredients can then be added with sufficient mixing to distribute the aluminum stearate-containing mass. This blended mixture may then be slugged medium hard and sized through a rotary granulator using a #10 screen. The remainder of aluminum stearate can then be added to the granulated mixture with mixing. The final tablets of this formulation can be compressed into tablet form, such as by using a 1 1/16" flat face punch at a hardness of from 12 to 15 SCU. Tablets of this type may be either given whole or broken into smaller sections for lower dosage deliver.

Based upon the disclosure herein, those skilled in the art will be able to utilize S(+) ibuprofen to create a variety of organoleptically acceptable oral formulations within the scope of this invention.

What is claimed:

1. An oral pharmaceutical composition comprising an organoleptically acceptable combination of S(+)-2-(p-isobutylphenyl)-propionic acid substantially free of R(-)-2-(p-isobutylphenyl)-propionic acid and an organoleptically and pharmaceutically acceptable acidic component, the acidic component being of sufficient amount to maintain the pH of the formulation between 2 and 6.
2. The oral pharmaceutical composition of claim 1 in which the acidic component is selected from the group of citric acid, tartaric acid, malic acid, fumaric acid, lactic acid, adipic acid, ascorbic acid, aspartic acid, erythorbic acid, glutamic acid, or succinic acid, or mixtures thereof.
3. The organoleptically acceptable pharmaceutical composition of claim 1 further comprising an organoleptically acceptable pharmaceutical carrier.

17

- 4. An organoleptically acceptable pharmaceutical composition of claim 3 which is contained within a powdered or granular formulation.
- 5. An organoleptically acceptable pharmaceutical composition of claim 3 which is contained within a liquid formulation.
- 6. An organoleptically acceptable pharmaceutical composition of claim 3 which is contained within a chewable tablet formulation.
- 7. An organoleptically acceptable pharmaceutical composition of claim 3 which is contained within an effervescent formulation.

18

- 8. An organoleptically acceptable pharmaceutical composition of claim 3 which is contained within a lozenge formulation.
- 9. An organoleptically acceptable pharmaceutical composition of claim 3 which is contained within a rapidly disintegrating solid dosage formulation.
- 10. An organoleptically acceptable pharmaceutical composition of claim 3 which comprises a chewable veterinary formulation.
- 11. An organoleptically acceptable pharmaceutical composition of claim 3 which comprises a chewing gum formulation.

* * * * *



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 297794, titulada "COMPRIMIDO MASTICABLE DE IBUPROFENO", cuyo titular es **SINI-AMERICAN TIANJIN - SMITHKLINE AND FRECH LAB. LTD.** publicada en la gaceta No. 690 del 20 de marzo de 2014.

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 29 días del mes de Mayo de 2014.

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923

NIT: 890.106.527-5

Representante Legal

Aceptor

ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ

C.C. 51.975.664

T.P. 83823 del C.S.J



***** Pag. 1
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
07*****

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

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 *****

03-12009964 024802 PROCAPS S.A.

No. 20461904

Barranquilla, 05 de Mayo de 2014

Hr:15:07:51



***** 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
07*****

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 Notificacion Judicial:

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 *****

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 jurídicas, 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 clinico, 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., asi como los de publicidad y promocion de productos químicos, alimenticios, cosméticos y farmacéuticos para uso humano, animal o industrial. i) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, 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 titulos 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 proteccion 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 *****

03-12009964-024802 PROCAPS S.A.

Barranquilla, 05 de Mayo de 2014

Hr:15:07:51



***** Pag. 3
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
07*****

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		
\$*****1,302,700,000	*****1,302,700	*****1,000
Pagado		
\$*****1,302,700,000	*****1,302,700	*****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 QUINIENOS MIL DÓLARES de los Estados Unidos de América(US\$500.000), liquidados 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.

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 pesos 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

Que por Escritura Pública No. 1,890 del 23 de Julio de 2013, otorgada en la Notaria 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	CC.*****7,463,982
2. Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
3. Minski Gontovnik Jose	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

03-12009964 024802 PROCAPS S.A.

No. 20461906

Barranquilla, 05 de Mayo de 2014 Hr:15:07:51



***** 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

07*****

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 Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo
Organo Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder -----
general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN ----
MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO -----
CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con
las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que ----
representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de -----
naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria,
tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y ----
presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar -----
pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, -----
tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que ----
cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en
los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir,
renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de -----
conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, ----
transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales,
cualquiera que sea su 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 mercancías
y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS
MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el 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 señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA -----
CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de PROCAPS ----
S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a
que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y
operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas,
como tambien los demas documentos relacionados con ellas, -----
notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.
c.-Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON ----
TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS

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



***** Pag. 5
 CAMARA DE COMERCIO
 DE BARRANQUILLA
 07*****

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 é Internacionales hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE

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

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

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

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

No. 20461908

03-12009964-024802 PROCAPS S.A.

Barranquilla, 05 de Mayo de 2014 Hr.15:07:51



***** Pag. 6

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

07*****

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 -----

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

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

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

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

GRUPO A -----

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

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

2. Javier Otero Arteaga -----

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

3. Gethel Moreno Romero -----

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

GRUPO B -----

Marcela carvajalino Pagano -----

C.C. 22.579.748 -----

Walter Tanaka Tatekawa -----

C.C. 16.251.923 -----

Alain Cortesi Brunner -----

Cedula Extranjeria 215404 -----

a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS
S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de
PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de
Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.1.-----

C E R T I F I C A

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 *****

No. 20461909

03-12009964-024802 PROCAPS S.A.

Barranquilla, 05 de Mayo de 2014 Hr:15:07:51



***** Pag. 7
 CAMARA DE COMERCIO
 DE BARRANQUILLA
 07*****

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.l.-----

C E R T I F I C A

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

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 *****

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 *****



***** Pag. 8

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

07*****

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 *****

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, reemplazaran a los funcionanos integrantes de los ----
Grupds A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara
de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo
A: 2. RICARDO DORADO HURTADO C.C. No.79.715.772, expedida en Bogotá.

C E R T I F I C A

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

No. 20461911

03-12009964* 024802 PROCAPS S.A.

Barranquilla, 05 de Mayo de 2014

Hr:15:07:51



***** Pag. 9

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

07*****

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, reemplazarán a los funcionarios integrantes de los ----
 Grupos A y B, que actualmente se encuentran inscritos en la Cámara de Comercio de Barranquilla, con las mismas facultades -----
 anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo B: 1. SANDRA BIBIANA MALLUNGO BENITEZ C.C. No. 51.853.314, expedida en Bogotá.-----

C E R T I F I C A

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

***** 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.

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

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 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 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 deberán aportar la
autorizacion escrita del representante legal de la sociedad. los
apoderados podrán 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 *****

No. 20461912

03-12009964 024802 PROCAPS S.A.

Barranquilla, 05 de Mayo de 2014 Hr:15:07:51



***** Pag. 10

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

07*****

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 ---- Grupsd A y B, que actualmente ss encuentran inscritos en la Cámara de Comereio de Barranquilla, con las mismas facultades ----- anteriormente determinada, como relaciono seguidamente: Del grupo B: 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

***** 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.

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: 31 de Marzo de 2014.

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.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. J. A.', is written over a rectangular area with vertical lines.