



No. 09-008715- -00006-0000

Fecha: 2010-07-16 17:08:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSRVTER Folios: 23

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

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

②

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 09 - 008715
Solicitante: WATSON LABORATORIES, INC.
Apoderado: DILIA MARIA RODRIGUEZ D' ALEMAN
Título de la nueva creación o denominación del signo: LIBERACION
CONTROLADA DE FORMULACIONES Y METODOS ASOCIADOS
Gaceta: 615

③ **OPOSICIÓN PRESENTADA POR:**

SOLICITANTE	Nombre: PROCAPS S.A. Dirección: CALLE 80 No. 786-201 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA Lugar de Constitución: BARRANQUILLA Teléfono: 371 99 00 Fax: 373 08 18 E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número <u>890.106.527-5</u>
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ Dirección: CARRERA 13 No. 119-95 Teléfono: (571)213 12 13 Fax: (571)612 19 79 E-mail: negocios@optimum-co.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número <u>51.940.252</u> TP <u>82701</u>

④ **FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:**

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

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

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

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

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

⑦

NOMBRE: CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

FIRMA: 

C.C. 51.940.252

TP. 82701

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 09 008.715

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"LIBERACIÓN CONTROLADA DE FORMACIONES Y
MÉTODOS ASOCIADOS."

Solicitante : WATSON LABORATORIES

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 615 del 20 de abril de 2010

Yo, *CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. *82701* 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 "LIBERACIÓN CONTROLADA DE FORMACIONES Y MÉTODOS ASOCIADOS", cuyo titular es **WATSON LABORATORIES, INC.**, 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 un miembro seleccionado del grupo que consiste de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, apomorfina, apocodeína, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, ciclorfeno, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida o dezocina. 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 30 de enero de 2009 reivindicando prioridad bajo la solicitud US20060458651 del 2006-07-19; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 615 del 20 de abril de 2010, cuya publicación internacional corresponde a la WO2008011169 del 2008-01-24.

2.2. La solicitud colombiana 09 008.715 objeto de la presente oposición, se refiere a una tableta farmacéutica de dosificación oral de liberación sostenida caracterizada porque comprende: una primera capa que incluye un primer principio activo, la

primera capa dispuesta entre dos capas de liberación controlada adyacentes al menos una de dichas capas adyacentes que incluye al menos un segundo principio activo, las dos capas adyacentes que cubren una porción de la primera capa; donde la porción de las dos capas adyacentes están unidas en una capa única continua; donde las dos capas adyacentes cubren substancialmente la primera capa completa alrededor de un borde periférico del mismo; donde el primer principio activo es un agonista opiáceo; donde el agonista opiáceo es un miembro seleccionado del grupo que consiste de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, apomorfina, apocodeína, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, ciclorfeno, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxiafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidroximetilmorfinano, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfan, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metilmorfina, metopon y morfina entre muchos otros.

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: US4844907 publicada el 4 de julio de 1989.

2.4. Ahora bien, para 1989 ya se evidenciaban soluciones técnicas de formulaciones multifases tal y como lo demuestra el documento D1. D1 enseña un comprimido multifase, con capas de al menos una fase de analgésico narcótico que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un narcótico analgésico y al menos una fase anti-inflamatorio no esteroideos que contengan una cantidad terapéuticamente efectiva de un ácido carboxílico no esteroide anti-inflamatorio (Col. 1, líneas 50-66 y Col. 2, líneas 1-2). Como tal D1 revela que la hidrocodona es revelada como un analgésico narcótico (Col. 2, líneas 4 a 11). Según esta anterioridad, se separan los analgésicos narcóticos y los antiinflamatorios no esteroideos de ácidos carboxílicos en tabletas multi-fase (Col. 3, líneas 29-32).

2.5. Por lo tanto ha sido evidente para un experto habitual en la materia en el momento de efectuar la invención, el hacer una tableta multi-capas con hidrocodona en una capa separada de una capa que comprende un fármaco no esteroide anti-inflamatorio, según lo enseñado en D1 y producir la presente. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no comprende altura inventiva pues lo revelado se deriva de manera evidente del estado de la técnica.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 09 008.715 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.

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

2.7.1. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA.** Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*. A la fecha de prioridad, 19 de julio de 2006, a partir del documento D1, puede llegar de manera evidente a una

formulación de liberación controlada para administrar uno o más agentes farmacéuticamente activos, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8. 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.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada **“LIBERACIÓN CONTROLADA DE FORMACIONES Y MÉTODOS ASOCIADOS”**, cuyo titular es **WATSON LABORATORIES, INC**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 615 del 20 de abril de 2010.

3. PRUEBAS

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

- D1: US4844907 publicada el 4 de julio de 1989.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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

5. ANEXOS

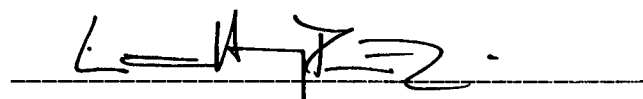
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

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: US4844907 publicada el 4 de julio de 1989.

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.



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 **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 82701 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 09 008.715, titulada "**LIBERACIÓN CONTROLADA DE FORMACIONES Y MÉTODOS ASOCIADOS**", cuyo titular es **WATSON LABORATORIES, INC.**, publicada en la gaceta No. 615 del 20 de abril de 2010.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo, quedan autorizados para impugnar administrativa 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, desistír, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 2 días del mes de Julio de 2010.

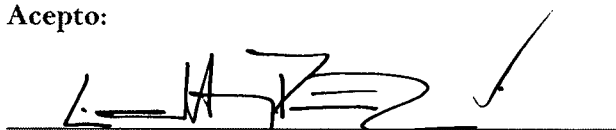

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923

NIT: 890.106.527-5

Representante Legal

Acepto:



CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.

NOTARIA
NOTARIA TERCERA DEL CIRCULO DE BARRANQUILLA
DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Ante el Notario Tercero de Barranquilla se presento:
WALTER TANAKA TATEKAWA
identificado con: CC 16.251.923 PAULINA
Y declaro que el contenido del anterior Documento es cierto
y suya la firma que lo refrenda: 06 JUL. 2010
Barranquilla:

NOTARIA
3
NOTARIA TERCERA DEL CIRCULO
DE BARRANQUILLA
ALFONSO LUIS AVILA FADUL
NOTARIO



***** Pag. 1
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
08*****

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 denominación social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A."-----

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

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

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla.	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla.	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18
710	2009/05/05	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30
1,054	2009/06/25	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30

C E R T I F I C A

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

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.



***** Pag. 2
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
08*****

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

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a) La fabricacion, importacion y comercializacion de alimentos procesados y suplementos dietarios. b) La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. c) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. d) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. e) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. f) La compra, venta, exportacion, fabricacion, importacion, distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. g) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c), d) y e) antes descritos. h) Prestar los servicios de asesorias y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, alimenticios, cosmeticos y

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

REGISTRO S.A. NIT. 890.321.151-0 100154505C

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

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

farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. i) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, alimenticios, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables, comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles, designar representantes apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de sus obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Accion
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,234,071,000	*****1,234,071	*****1,000
Pagado		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se

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



***** Pag. 3

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

08*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para

***** 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.

ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente.

C E R T I F I C A

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

PROCAPS S.A.

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

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

Suplentes

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

C E R T I F I C A



***** Pag. 4

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

08*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente.	
Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

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

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
--------------	----------------

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

Revisor Fiscal Ppal.

Vargas Pertuz Ana Isabel

CC.*****32,696,645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 151 del 31 de Marzo de 2009 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 30 de Julio de 2009 bajo el No. 151,129 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre
Suplente del Revisor Fiscal.
Duarte Diaz David

Identificación

CC.*****73,115,965

C E R T I F I C A

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

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



***** Pag. 5

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

08*****

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

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

que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), ----- liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día que se realice la respectiva transacción. Grupo A. WALTER NANAKA TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO ----- CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN ----- VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA ----- DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO ----- CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial ----- amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA ----- CC.No.8.715.941, para que en nombre y representación de PROCAPS ---- S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas, como también los demás documentos relacionados con ellas, ----- notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias. c.-Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON ---- TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representación de ----- PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier documento relacionado con los trámites o registros de Comercio ---- Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d) Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN ---- ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y ----- representación de PROCAPS S.A.; endosen los títulos valores de la sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS ----- (1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: El representante legal de la ----- sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General ----- Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008 bajo el No. 3,748 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que comparece en su condición de Presidente y Representante Legal de la Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento ----- publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA ----

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

C RESEDA S.A. NIT. 890.321.151-0 10015405-C

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

~~PROCAPS S.A.~~

NIT: 890.106.527-5.

ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias,
aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro
normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda ----
facultada para firmar, como tambien los demas documentos -----
relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las -----
pruebas que sean necesarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 09 de Abril de 2010, otorgado en
Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 20 de Abril de
2010 bajo el Nro 4,201 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, ----
quien obra en el caracter de Presidente y/o Representante legal de
la sociedad PROCAPS S.A., que por medio de este instrumento -----
publico, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a la Doctora ----
MONICA DE HART DE OCHOA, identificada con C.C. No. 32.676.025, para
que en nombre y representacion de la sociedad, Endose las Facturas
Nacionales e Internacionales hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE
PESOS (\$1.000.000.000.00)M.L. La doctora Monica de Hart de Ochoa,
queda facultada para realizar todo acto o tramite necesario para el
cabal cumplimiento del presente mandato.-----

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 30 de Marzo de 2010.

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

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco
días hábiles despues de la correspondiente inscripción, siempre
que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de
reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la
Superintendencia de Industria y Comercio.

m. Pardo

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 58,541
FECHA : JULIO 16 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008715- -00006-0000

Fecha: 2010-07-16 17:08:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 23

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132583942	09/07/2010	2,065,000.00
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	381044985	14/07/2010	2,065,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
		TOTAL :	\$ 295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

United States Patent [19]

Elger et al.

[11] Patent Number: **4,844,907**

[45] Date of Patent: **Jul. 4, 1989**

[54] **PHARMACEUTICAL COMPOSITION
COMPRISING ANALGESIC AND
ANTI-INFLAMMATORY AGENT**

[75] Inventors: **Gordon A. Elger, Huntingdon;
Stewart T. Leslie; Sandra T. A.
Malkowska, both of Cambridge, all
of United Kingdom; Ronald B.
Miller, Basel, Switzerland; Philip J.
Neale, Cambridge, United Kingdom**

[73] Assignee: **Euroceltique, S.A., Luxembourg,
Luxembourg**

[21] Appl. No.: **896,214**

[22] Filed: **Aug. 14, 1986**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Aug. 28, 1985 [GB] United Kingdom 8521350

[51] Int. Cl.⁴ **A61K 9/20; A61K 9/24;
A61K 9/50**

[52] U.S. Cl. **424/465; 424/470;
424/472; 424/475; 424/477; 424/479; 424/480;
424/481; 424/482; 424/499; 424/500; 424/501;
424/502**

[58] Field of Search **424/465, 470, 480, 472,
424/475, 477, 479, 481, 482, 499, 500, 501, 502**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,738,303	3/1956	Blythe	424/458
3,558,768	1/1971	Klippel	424/480
3,950,508	4/1976	Mony et al.	424/480 X
4,601,894	7/1986	Hanna et al.	424/480
4,606,909	8/1986	Bechgaard et al.	424/480 X

Primary Examiner—Thurman K. Page

Attorney, Agent, or Firm—Steinberg & Raskin

[57] **ABSTRACT**

A pharmaceutical composition in the form of a multi-phase (especially a bilayered, optionally coated) tablet. The tablet has a narcotic analgesic phase containing a therapeutically effective quantity of a narcotic analgesic or an analgesically effective salt thereof (e.g. codeine phosphate) and a non-steroidal anti-inflammatory phase containing a therapeutically effective quantity of a non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid or an anti-inflammatory salt or ester thereof (e.g. ibuprofen). The narcotic analgesic phase is free from a non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid or salt or ester thereof, stearic acid and stearate salt, and the non-steroidal anti-inflammatory phase is free from a narcotic analgesic or salt thereof, stearic acid and a stearate salt. Further, both the narcotic analgesic phase and the non-steroidal anti-inflammatory phase contain a self-lubricating, compression aid, especially a self-lubricating, direct compression aid, such as microcrystalline cellulose.

13 Claims, No Drawings

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY AGENT

This invention relates to a pharmaceutical composition, in particular to a pharmaceutical composition for the relief of mild to severe pain and for the treatment of inflammation in musculo-skeletal disorders.

Narcotic analgesics, such as codeine and dihydrocodeine, have been used in the relief of pain, especially mild to severe pain. Severe pain, in particular, requires the use of large and increasing doses of a narcotic analgesic.

A major disadvantage of narcotic analgesics is that patients may develop a dependence and tolerance to their action. Further adverse reactions, such as respiratory and circulatory depression, are observed when large doses of narcotic analgesics are used.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs, such as ibuprofen, have been used in rheumatic and degenerative diseases of the joints, for reducing platelet adhesiveness and for dental pain.

European Patent Application No. 68838A (Upjohn) describes the synergistic effect obtained for the management of moderate to severe pain when a combination of narcotic analgesic and ibuprofen is administered.

In the Examples of EP No. 68838A, tablets containing morphine, ibuprofen and magnesium stearate as lubricant, are disclosed. The applicant also states, at page 9, lines 22 to 26, that tablets containing ibuprofen and codeine may be prepared simply by replacing the morphine in the exemplified tablets with codeine.

The present inventors have found that tablets containing a narcotic analgesic, such as codeine, a non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid, such as ibuprofen, and magnesium stearate, as described in EP No. 68838A, exhibit serious incompatibility, poor crushing strength and long disintegration times.

It is therefore a primary object of the present invention to provide a tablet containing both a narcotic analgesic and a non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid which overcomes, to a substantial degree, the above problems.

Other objects and advantages of the present invention will become apparent from the following detailed description thereof.

According to the present invention there is provided a pharmaceutical composition in the form of a multi-phase tablet comprising at least one narcotic analgesic phase containing a therapeutically effective quantity of a narcotic analgesic or an analgesically effective salt thereof and at least one non-steroidal anti-inflammatory phase containing a therapeutically effective quantity of a non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid or an anti-inflammatory salt or ester thereof wherein the at least one narcotic analgesic phase is free from a non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid or salt or ester thereof, stearic acid and a stearate salt, and the at least one non-steroidal anti-inflammatory phase is free from a narcotic analgesic or salt thereof, stearic acid and a stearate salt, and further wherein, both the at least one narcotic analgesic phase and the at least one non-steroidal anti-inflammatory phase contain at least one self-lubricating, compression aid.

Preferably the self-lubricating compression aid is a self-lubricating, direct compression aid.

Preferably the composition is in the form of a layered tablet, especially a bilayer tablet. Optionally the layered tablet may be film coated.

The narcotic analgesic may be naturally occurring, semi-synthetic or synthetic. Examples include pentazocine (HCl salt), pethidine (HCL salt) and phenazocine (HBr salt). Preferably, however, the narcotic analgesic is a morphinan-6-ol or a morphinan-6-one derivative, especially morphine (sulphate), ethylmorphine (HCl salt), hdyromorphone (HCl salt), hydrocodone (tartrate), dihydrocodeine (tartrate) and, which is particularly preferred, codeine (phosphate).

Analgesically effective salts of the narcotic analgesics of the present invention must be pharmaceutically acceptable.

The non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid will generally be an aromatic or heterocyclic carboxylic acid. Examples include aspirin, fenbufen, flufenamic acid, indomethacin, meclofenamic acid (sodium salt), sulindac and tolmetin (sodium salt). Preferably, however, the non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid is a benzeneacetic acid, such as alclofenac, diclofenac (sodium salt) and fenclofenac, a 2-naphthylpropionic acid, such as naproxen (sodium salt), or, which is particularly preferred, a 2-phenylpropionic acid, such as fenoprofen (sodium or calcium salt), flurbiprofen, indoprofen, ketoprofen and, especially, ibuprofen.

Anti-inflammatory effective salts or esters of the non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acids of the present invention must be pharmaceutically acceptable, e.g. alkali metal salt and C₁-C₆ alkyl esters.

Therapeutically effective quantities of the present narcotic analgesics or salts thereof and non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acids or salts or esters thereof will be sufficient, in combination, either to relieve mild to severe pain or to treat inflammatory conditions.

Preferred therapeutically effective quantities of the preferred narcotic analgesics and the preferred non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acids of this invention are listed in the Table.

TABLE

	Therapeutically effective quantity	
	Preferred Single Dose	Particularly Preferred Single Dose
<u>Narcotic Analgesic</u>		
Codeine	5-60 mg	7.5-30 mg
Dihydrocodeine	10-60 mg	20-40 mg
Ethylmorphine	5-60 mg	
Hydrocodone	5-20 mg	
Hdyromorphone	1-5 mg	
Morphine	2-120 mg	5-100 mg.
Pentazocine	10-100 mg	
Pethidine	20-150 mg	
Phenazocine	2.5-20 mg	
<u>Non Steroidal Anti-inflammatory Carboxylic Acid</u>		
Aspirin	200-1000 mg	300-900 mg
Alclofenac	400-1000 mg	
Diclofenac	25-75 mg	25-50 mg
Fenbufen	200-900 mg	300-600 mg
Fenclofenac	200-600 mg	
Fenoprofen	200-800 mg	300-600 mg
Flufenamic acid	50-250 mg	
Flurbiprofen	25-100 mg	
Ibuprofen	50-800 mg	200-600 mg
Indomethacin	20-100 mg	25-75 mg
Indoprofen	50-200 mg	100-200 mg
Ketoprofen	50-200 mg	

TABLE-continued

	Therapeutically effective quantity	
	Preferred Single Dose	Particularly Preferred Single Dose
Meclofenamic acid ¹	50-200 mg	
Naproxen	250-1000 mg	500-750 mg
Sulindac	100-200 mg	
Tolmetin	200-800 mg	200-600 mg

In a particularly preferred embodiment of the present composition the narcotic analgesic phase contains codeine (as its phosphate salt) and the non-steroidal anti-inflammatory phase contains ibuprofen (as the free acid).

As mentioned above, when the present inventors attempted to prepare narcotic analgesic/non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid (especially codeine/ibuprofen) tablets as in EP No. 68838A they found that the tablets exhibited poor pharmaceutical qualities. This was surprisingly found to be caused primarily by incompatibility between the narcotic analgesic (codeine), the non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid (ibuprofen) and the lubricant employed, magnesium stearate.

Having made this observation, the present inventors then overcame these problems by an inventive combination of devices. These were

- (i) Separating the narcotic analgesic or salt thereof and the non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid or salt or ester thereof in a multi-phase, preferably layered, tablet,
- (ii) Removing stearic acid and/or stearate salts (especially magnesium stearate) from the composition, and
- (iii) Adding at least one self lubricating, direct compression aid, preferably a self lubricating, direct compression aid, to the mixtures used to form both the at least one narcotic analgesic and the at least one non-steroidal anti-inflammatory phases of the tablet in order to provide the lubrication necessary in tablet formation.

The self lubricating compression aids, preferably self lubricating, direct compression aids, employed in the present pharmaceutical composition combine at least two properties required of tablet vehicles. First they produce hard, stable tablets via compression, preferably via direct compression, and second they act as a lubricant to facilitate tablet ejection after compression. Examples of such compression aids will be well known to those skilled in the tablet formulation art. Amongst the aids that are preferred in the present composition are Elcema G-250 (Trade Mark, Degussa, cellulose granules derived from powdered cellulose N.F.), Starch 1500 (Trade Mark, Colorcon, a free flowing, directly compressible starch), and, which is particularly preferred, microcrystalline cellulose, especially Avicel (Trade Mark, FMC).

In addition to self lubricating, compression aids, the present composition may also contain, in one or more of its phases, other additives and components, provided they are compatible with the narcotic analgesic or salt thereof and the non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid or salt or ester thereof. Suitable materials include

- (a) Binders, such as cellulose and its derivatives, e.g. ethyl cellulose hydroxypropylmethyl cellulose,

hydroxyethyl cellulose, starches, polyvinyl pyrrolidone, natural gums and gelatin,

- (b) Glidants, such as talc and fumed silica,
- (c) Anti-Adherents, such as talc, fumed silica and corn starch,
- (d) Disintegrants, such as starch and its derivatives, (e.g. sodium starch glycolate), microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol, Trade Mark), low substituted hydroxypropyl cellulose and cross-linked polyvinylpyrrolidone,
- (e) Colorants, Flavorants and Sweeteners.

In addition to the above materials, in a further aspect of the present composition, the at least one non-steroidal anti-inflammatory and/or narcotic analgesic phases may also contain substances suitable for the formation of a controlled release formulation. In particular the phase or phases may contain a hydrated water soluble hydroxy alkyl cellulose, especially hydroxyethyl cellulose, and a higher aliphatic alcohol, especially cetostearyl alcohol, as described in British Pat. No. 1405088 (equivalent to U.S. Pat. No. 3,965,256 and U.S. Pat. No. 4,235,870), the contents of which documents are herein incorporated by way of reference.

Advantageously, the present multi-phase tablet may have, as one of its phases, a protective coating which may, for example, serve to mask the taste of both the non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid or salt or ester thereof and the narcotic analgesic or salt thereof. Suitable coating materials, which must be compatible with both the anti-inflammatory carboxylic acid or salt or ester thereof and the narcotic analgesic or salt thereof will be known to those skilled in this art. An example favoured by the present inventors uses hydroxypropyl methyl cellulose as the film former and propylene glycol as the plasticiser.

The precise amount of non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid or salt or ester thereof and narcotic analgesic or salt thereof present in the present pharmaceutical composition will be determined by, amongst other factors,

- (a) the number of times per day the composition is to be administered,
- (b) whether the at least one non-steroidal anti-inflammatory and/or narcotic analgesic phases are a normal or controlled release formulation, and
- (c) the type of treatment required and stage of treatment reached by the patient.

For most of the therapeutic applications (e.g. treatment of pain and inflammation) envisaged by the present inventors, tablets of the present type will contain an amount of narcotic analgesic and non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid as set out in the Table above. If a salt or ester is employed the dose will be adjusted accordingly to give the required amount of base or acid. Thus, tablets containing ibuprofen and codeine will preferably contain between 50 and 800 mg, especially between 200 and 600 mg, of ibuprofen and between 5 and 60 mg, especially between 7.5 and 30 mg, of codeine.

The amount and/or ratio of self lubricating, compression aids, together with, as required, binders, glidants, anti-adherents, disintegrants, colorants, flavorants, sweeteners, etc. contained in the present pharmaceutical composition is determined by, amongst other factors,

- (a) the amount of non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid or salt or ester thereof and narcotic

analgesic or salt thereof present in the tablet's phases,

- (b) the requirement of tablet integrity,
- (c) the time for tablet disintegration required,
- (d) the rate of tablet dissolution required,
- (e) the requirement of tablet content uniformity, and
- (f) the weight, thickness and size of the tablet.

Given the number of variables involved in the formulation of a pharmaceutical composition according to the present invention, it is difficult to give specific ranges for the concentrations of the above materials. In a preferred embodiment of the present pharmaceutical composition, however, especially wherein the at least one self lubricating compression aid comprises microcrystalline cellulose, the concentration of the compression aid in the at least one non-steroidal anti-inflammatory phase is between 10% and 90%, especially between 15% and 40%, by wt. (of the phase), whilst the concentration of the compression aid in the at least one narcotic analgesic phase is between 50% and 99%, especially between 70% and 95%, by wt. of the phase.

The present pharmaceutical composition may be prepared by direct compression, but is preferably prepared by wet granulation techniques. Thus, in a further aspect of the present invention, there is provided a wet granulation process for the preparation of a pharmaceutical composition according to this invention comprising

- (a) granulating a narcotic analgesic or an analgesically effective salt thereof with at least one self lubricating, compression aid to form narcotic analgesic granules,
- (b) granulating a non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid or an anti-inflammatory salt or ester thereof with at least one self lubricating, compression aid to form non-steroidal anti-inflammatory granules, and
- (c) compressing the narcotic analgesic granules and the non-steroidal anti-inflammatory granules to form a multi-phase tablet.

In both steps (a) and (b) of the above process two methods of granulation may be used. In the first method, the drug, the compression aid and a binder are dry mixed. The mixed powders are then granulated by wetting with a solvent. In the second method, the drug and the compression aid are dry mixed and then granulated by wetting with a solution of a binder.

Suitable binders for these methods are hydroxypropylmethyl cellulose or polyvinylpyrrolidone.

The present pharmaceutical composition, together with processes for its preparation, will now be described by way of example only.

COMPARATIVE EXAMPLES

A. Combination of Ibuprofen and Codeine within a Single Layer Tablet with Magnesium Stearate as Lubricant

Single layer tablets were prepared from the following ingredients using a wet granulation process,

	mg/tablet
Ibuprofen	200.00
Codeine Phosphate	12.50
Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 102)	23.75
Croscarmellose Sodium (Ac-Di-Sol)	5.00

-continued

	mg/tablet
Hydroxypropylmethyl cellulose (6 cps)	3.75
Magnesium Stearate	2.45

These tablets had poor disintegration times, poor crushing strengths and exhibited sticking problems on compression.

B. Combination of Ibuprofen and Codeine within a Single Layer Tablet

Single layer tablets were prepared from the following ingredients using a wet granulation process.

	mg/tablet
Ibuprofen	200.0
Codeine Phosphate	12.5
Microcrystalline cellulose (Avicel PH102, Trade Mark)	65.4
Sodium Starch Glycollate (Explotab, Trade Mark)	45.0
Hydroxypropyl methyl cellulose (viscosity, 3 cps)	7.1

When tablets prepared in this manner were compressed to crushing strengths of 9-17 kp, they exhibited sticking and ejection problems. The tablets, when prepared, had unacceptably long disintegration times.

C. Bi-Layer Formulation with Magnesium Stearate Present as a Lubricant

An ibuprofen layer having the following ingredients (in mg) was prepared by a wet granulation process.

Ibuprofen	200.00
Microcrystalline cellulose (Avicel PH102)	70.84
Sodium Starch Glycollate (Explotab)	45.00
Hydroxypropylmethyl cellulose (3 cps)	8.16
Sodium Lauryl Sulphate	1.00
Erythrosine Aluminium Lake	3.28

A codeine layer having the following ingredients (in mg) was prepared by a wet granulation process.

Codeine Phosphate	12.5
Dicalcium Phosphate	289.5
Hydroxypropylmethyl cellulose (3 cps)	8.7
Sodium Starch Glycollate	12.6
Magnesium Stearate	1.7

When the two layers were compressed together the codeine content decreased markedly after short term stability at room and elevated temperatures. Also a brown colour formed, especially at the interface between the two layers.

D. Bi-Layer Formulation with Magnesium Stearate as Lubricant

The ibuprofen layer was prepared as described in Example C. The codeine layer was prepared from the following ingredients (in mg) by a wet granulation process.

Codeine Phosphate	12.5
Microcrystalline cellulose (Avicel PH102)	267.0
Hydroxypropyl methyl cellulose (3 cps)	7.0
Sodium Starch Glycollate (intragranular)	3.0
Sodium Starch Glycollate (extragranular)	9.0
Magnesium Stearate	1.5

When the codeine layer was compressed it was found that crushing strengths above 6 kp were difficult to achieve even with increasing compression forces.

EXAMPLES ACCORDING TO THE INVENTION

EXAMPLE 1

Ibuprofen Layer

An ibuprofen layer having the following ingredients (in mg) was prepared by a wet granulation process.

Ibuprofen	200.0
Microcrystalline cellulose (Avicel PH102)	65.0
Sodium Starch Glycollate	20.0
Hydroxypropylmethyl cellulose (3 cps)	15.0

The ibuprofen, microcrystalline cellulose, sodium starch glycollate and hydroxypropyl methyl cellulose were dry mixed. Water was then added to the dry powder and the mixture was granulated to give pharmaceutical ibuprofen containing granules.

Codeine layer

A codeine layer containing the following ingredients (in mg) was prepared by a wet granulation process.

Codeine Phosphate	12.50
Microcrystalline cellulose (Avicel PH102)	227.47
Starch 1500 (Trade Mark), Intragranular	20.00
Starch 1500, Extragranular	40.00

Codeine Phosphate, microcrystalline cellulose and intragranular Starch 1500 were dry mixed. Water was then added and the mixture was granulated to form pharmaceutical, codeine containing granules. Starch 1500 was then mixed with the granules. Finally the codeine and ibuprofen granules were compressed to give an ibuprofen-codeine bi-layer tablet with a crushing strength of 11-12 kp.

EXAMPLE 2

The procedure of Example 1 was followed except that the ibuprofen layer had the following composition (in mg),

Ibuprofen	200.00
Microcrystalline cellulose (Avicel PH102)	50.00
Sodium Starch Glycollate	12.50
Hydroxypropylmethyl cellulose (3 cps)	12.50

EXAMPLE 3

The procedure of Example 1 was followed except that the ibuprofen layer had the following composition (in mg).

Ibuprofen	200.00
Microcrystalline cellulose (Avicel PH102)	70.84
Sodium Starch Glycollate	45.00
Hydroxypropylmethyl cellulose (3 cps)	8.16
Sodium Lauryl Sulphate	1.00
Erythrosine Aluminium Lake	3.28

The sodium lauryl sulphate and the erythrosine aluminium lake were mixed in the dry powder prior to the addition of water. In this case the resulting tablet was coated using hydroxypropylmethyl cellulose as film former, and PEG400 as plasticiser.

EXAMPLE 4

Ibuprofen Layer

This was prepared as described in Example 3.

Codeine Layer

A codeine layer containing the following ingredients (in mg) was prepared by a wet granulation process.

Codeine Phosphate	12.50
Microcrystalline cellulose (Avicel PH102)	227.50
Starch 1500	40.00
Polyvinylpyrrolidone (Kollidon K30, Trade Mark)	10.00
Microcrystalline cellulose (Avicel PH101)	40.00

Codeine Phosphate, microcrystalline cellulose (Avicel PH102) and Starch 1500 were dry mixed. An aqueous solution of polyvinylpyrrolidone was then added to the dry powder and the mixture was granulated to give codeine granules. Microcrystalline cellulose (Avicel PH101) was then mixed with the granules. Finally, the codeine and ibuprofen granules were compressed to give an ibuprofen-codeine bilayer tablet with a crushing strength of 11-12 kp.

EXAMPLE 5

The procedure of Example 4 was followed except that the ibuprofen layer had the following composition (in mg),

Ibuprofen	200.00
Microcrystalline cellulose (Avicel PH102)	68.59
Sodium Starch Glycollate	45.00
Hydroxypropylmethyl cellulose (3 cps)	8.16
Erythrosine Aluminium Lake	3.25

EXAMPLE 6

The procedure of Example 5 was followed except that the amount of Starch 1500 in the codeine layer was reduced to 25.0 mg. In this case the resulting bilayer tablet was coated with hydroxypropylmethyl cellulose as film former, and propylene glycol as plasticiser.

Tablets prepared in accordance with Examples 1 to 6 above exhibited pharmaceutically acceptable properties with regard to stability, disintegration times and dissolution rates.

EXAMPLE 7

Ibuprofen Layer

Ibuprofen (30 gm), microcrystalline cellulose (Avicel pH 102, 5.01 gm), lactose anhydrous (5.01 gm), hydroxyethyl cellulose (0.5 gm), hydroxypropylmethyl cellulose (5cps, 0.95 gm) and trisodium 7-hydroxy-8-(4-sulphonato-1-naphthylazo) naphthalene-1,3-di sulphonate (onceau 4R, Trade Mark, 0.43 gm) were dry blended. To the mixture was added sufficient water to produce a granulated mass.

The wet granules were then partially dried in a Fluid Bed dryer at 50° C. The partially dried mass was granulated through a 12 mesh screen and then further dried. The dried granules were passed through a 16 mesh screen. Molten cetostearyl alcohol (1.0 gm) was then added, with mixing, to the granules. Finally, talc (0.4 gm) was blended with the granules.

Codeine Layer

Codeine granules were prepared as described in Example 4 above.

Finally the codeine and the ibuprofen granules were compressed to give an ibuprofen-codeine bilayer tablet containing 300 mg ibuprofen/12.5 mg codeine phosphate and having a controlled release ibuprofen layer and a normal release codeine layer.

Tablets prepared in accordance with Example 7 exhibited pharmaceutically acceptable properties with regard to stability, disintegration times and dissolution rates.

EXAMPLE 8

The procedure of Example 7 was followed except that the codeine layer had the following composition (in mg).

Codeine Phosphate	20.0
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 102)	364.0
Starch 1500	40.0
Polyvinylpyrrolidone	16.0
Microcrystalline cellulose	64.0

Again, tablets prepared in accordance with Example 8 exhibited pharmaceutically acceptable properties with regard to stability, disintegration times and dissolution rates.

EXAMPLE 9

The procedure of Example 8 was followed. The tablets were then film coated with hydroxypropylmethyl cellulose as film former and propylene glycol as plasticiser.

EXAMPLE 10

The procedure of Example 4 was followed except that the codeine layer had the following composition (in mg).

Codeine Phosphate	12.5
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 102)	227.5
Starch 1500	60.0

The tablets were film coated with hydroxypropylmethyl cellulose as film former and polyethylene glycol as plasticiser.

EXAMPLE 11

The procedure of Example 4 was followed except that dihydrocodeine tartrate replaced codeine phosphate and the dihydrocodeine layer had the following composition (in mg).

Dihydrocodeine tartrate	30.0
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 102)	200.0
Starch 1500	40.0
Polyvinylpyrrolidone (PVP-K30)	10.0
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 101)	30.0

EXAMPLE 12

The procedure of Example 4 was followed except that naproxen replaced ibuprofen and the naproxen layer had the following composition (in mg).

Naproxen	500.0
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 102)	150.0
Starch 1500	45.0
Sodium Starch Glycollate (Explotab)	100.0
Hydroxypropylmethyl cellulose	20.0

EXAMPLE 13

The procedure of Example 4 was followed except that flurbiprofen replaced ibuprofen and the flurbiprofen layer had the following composition (in mg).

Flurbiprofen	100.0
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 102)	35.0
Sodium Starch Glycollate	20.0
Hydroxypropylmethyl cellulose	5.0
Erythrosine Aluminium Lake	1.5

What I claim is:

1. A pharmaceutical composition in the form of a multiphase tablet comprising at least one narcotic analgesic phase containing a therapeutically effective quantity of a narcotic analgesic or an analgesically effective salt thereof and at least one non-steroidal anti-inflammatory phase containing a therapeutically effective quantity of a non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid or an anti-inflammatory salt or ester thereof wherein the at least one narcotic analgesic phase is free from a non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid or salt or ester thereof, stearic acid and a stearate salt, and the at least one non-steroidal anti-inflammatory phase is free from a narcotic analgesic or salt thereof, stearic acid and a stearate salt, and further wherein both the at least one narcotic analgesic phase and the at least one non-steroidal anti-inflammatory phase contain at least one self-lubricating, compression aid.

2. A composition according to claim 1 wherein the narcotic analgesic comprises a morphinan-6-ol or a morphinan-6-one derivative, selected from morphine, ethylmorphine, hydromorphone, hydrocodone, dihydrocodeine and codeine.

3. A composition according to claim 1 wherein the analgesically effective salt of the narcotic analgesic comprises codeine phosphate.

12

narcotic analgesic phase is between 50% and 99% (by wt).

10. A composition according to claim 9 wherein the concentration is between 70% and 95% (by wt).

11. A composition according to claim 1 in the form of a layered tablet.

12. A composition according to claim 11 in the form of a bilayered tablet.

13. A wet granulation process for the preparation of a pharmaceutical composition according to claim 1 comprising

(a) granulating a narcotic analgesic or an analgesically effective salt thereof with at least one self-lubricating, compression aid to form narcotic analgesic granules,

(b) granulating a non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid or an anti-inflammatory salt or ester thereof with at least one self lubricating, compression aid to form non-steroidal anti-inflammatory granules, and

(c) compressing the narcotic analgesic granules and the non-steroidal anti-inflammatory granules to form a multiphase tablet.

* * * * *

25

30

35

40

45

50

55

60

65