



No. 09-008313-00003-0000

Fecha: 2010-07-16 17:09:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 55

**FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN**

①

**OPOSICIÓN A:**

- |                                                                        |                                                  |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención.              | <input type="checkbox"/> Marca Colectiva.        |
| <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad.                | <input type="checkbox"/> Marca de Certificación. |
| <input type="checkbox"/> Diseño Industrial.                            | <input type="checkbox"/> Lema Comercial.         |
| <input type="checkbox"/> Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. |                                                  |
| <input type="checkbox"/> Marcas de Productos o Servicios.              |                                                  |

②

Número del expediente: 09-008313

Solicitante: PANACEA BIOTEC LIMITED

**SOLICITUD  
PUBLICADA**

Apoderado: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Título de la nueva creación o denominación del signo: COMPOSICION

FARMACEUTICA QUE CONTIENE BICALUTAMIDA Y UN METODO PARA SU USO

Gaceta: 615

③ **OPOSICIÓN PRESENTADA POR:**

| SOLICITANTE                                                |  | IDENTIFICACIÓN                                                        |
|------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------|
| Nombre: <u>PROCAPS S.A.</u>                                |  | C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dirección: <u>CALLE 80 No. 78b-201</u>                     |  | C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>           |
| Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u>                  |  | Cual <u>                    </u>                                      |
| Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u>                 |  | Número <u>890.106.527-5</u>                                           |
| Teléfono: <u>371 99 00</u> Fax: <u>373 08 18</u>           |  |                                                                       |
| E-mail: <u>                    </u>                        |  |                                                                       |
| REPRESENTANTE<br>O APODERADO                               |  | IDENTIFICACIÓN                                                        |
| Nombre: <u>CIELO ANGELA PEÑA<br/>RODRIGUEZ</u>             |  | C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/> |
| Dirección: <u>CARRERA 13 No. 119-95</u>                    |  | C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>           |
| Teléfono: <u>(571)213 12 13</u> Fax: <u>(571)612 19 79</u> |  | Cual <u>                    </u>                                      |
| E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>                     |  | 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° 09 008.313

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada  
"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE  
BICALUTAMIDA Y UN MÉTODO PARA SU USO."

Solicitante : PANACEA BIOTEC LTD

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 "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE BICALUTAMIDA Y UN MÉTODO PARA SU USO", cuyo titular es **PANACEA BIOTEC 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 una BICALUTAMIDA. 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 29 de enero de 2009 reivindicando prioridad bajo la solicitud IN2006MU01074 del 2006-07-07; 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 WO2008/068770 del 2008-06-12.

2.2. La solicitud colombiana 09 008.313 objeto de la presente oposición, se refiere a un método para producir un efecto antiandrogénico en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero por vía oral una cantidad farmacéuticamente efectiva de bicalutamida en un programa de dosificación seleccionado del grupo de: dosificación tres veces a la semana, dosificación dos veces a la semana, y dosificación una vez a la semana; donde además porque

comprende administrar al mamífero por vía oral una cantidad farmacéuticamente efectiva de bicalutamida en un programa de dosificación de una vez a la semana. donde además porque la cantidad farmacéuticamente efectiva de bicalutamida varía de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg. Igualmente ste documento se refiere a un método para producir un efecto antiandrogénico en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero por vía oral una composición farmacéutica de liberación modificada de bicalutamida en un programa de dosificación de una vez a la semana; donde además la composición farmacéutica de bicalutamida de liberación modificada se administra como una monoterapia y porque la composición farmacéutica de bicalutamida de liberación modificada se administra como parte de una terapia de combinación; en donde la composición se administra en un programa de dosificación de una vez a la semana.

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

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones

objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO2004100944 publicada el 25 de noviembre de 2004.

2.5. Como tal, además que la presente se refiere a un método terapéutico que no es patentable a la luz de la norma, tampoco comprende novedad pues el uso de la bicalutamida en composiciones farmacéuticas de liberación modificada que se administra como parte de una terapia es conocido en la técnica, particularmente en el documento D1. Dicha anterioridad D1 en la descripción revela una composición farmacéutica de bicalutamida micronizada que tiene un contenido elevado, con el fin de mejorar la velocidad de disolución y es preferiblemente de un granulado de la bicalutamida que contiene al menos 50 (p/p)% de la bicalutamida. Como tal está anterioridad D1 revela formulaciones que comprenden adyuvantes tales como (cros)povidona, gliconato de almidón sódico y sulfato dodecilato de sodio y se revela que dichos adyuvantes están disponibles para modificar la disolución del ingrediente activo. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud tampoco es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 09 008.313 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.7.1. CARECE DE NOVEDAD: Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”* A la fecha de prioridad, 7 de julio de 2006 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, un método para producir un efecto antiandrogénico en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero por vía oral una cantidad farmacéuticamente efectiva de bicalutamida, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

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

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 dos 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 “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE BICALUTAMIDA Y UN MÉTODO PARA SU USO”, cuyo titular es PANACEA BIOTEC LTD, 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: WO2004100944 publicada el 25 de noviembre de 2004.

### 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

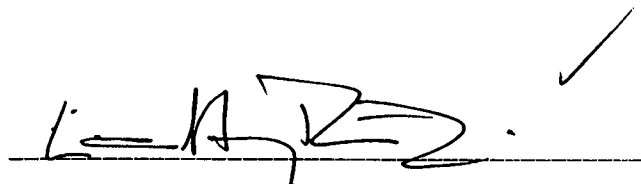
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

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: WO2004100944 publicada el 25 de noviembre de 2004.

**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. 09 008.313, titulada "**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE BICALUTAMIDA Y UN MÉTODO PARA SU USO**", cuyo titular es **PANACEA BIOTEC LTD**, 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, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

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

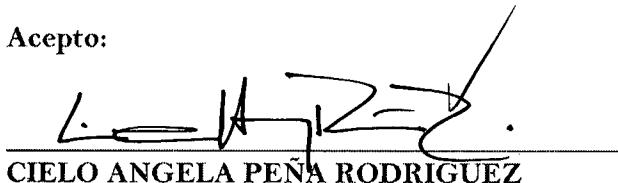
  
PROCAPS S.A.

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 3<sup>era</sup>

**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 PALMIRA

Y declaro que el contenido del anterior Documento es cierto  
y suya la firma que yo refrenda. **06 JUL. 2010**

Barranquilla:

*Walter Tanaka Tatekawa*

*Alfonso Luis Avila Fadul*

NOTARIA 3<sup>era</sup>

**NOTARIA TERCERA DEL CIRCULO DE BARRANQUILLA**

**ALFONSO LUIS AVILA FADUL**



\*\*\*\*\* Pag. 1

C A M A R A D E C O M E R C I O

D E B A R R A N Q U I L L A

04\*\*\*\*\*

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

### C E R T I F I C A

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

### C E R T I F I C A

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

### C E R T I F I C A

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

### C E R T I F I C A

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

### C E R T I F I C A

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

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

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCIÓN 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.

MÁTRICULA MERCANTIL: 24,802.



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

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

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

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 \*\*\*\*\*

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 Acción |
|----------------------|----------------|--------------|
| 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

C A M A R A D E C O M E R C I O  
D E B A R R A N Q U I L L A

04\*\*\*\*\*

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

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

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 doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la transacción o celebración del acto. Las demás funciones que le correspondan como Representante Legal por disposición de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendrá 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 tendrá un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien también ejercerá la representación legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendrá 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 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 ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), 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 bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de intereses 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 demás funciones que le corresponda como Representante legal por disposición de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendrá (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con idénticas facultades y sin que sea necesario para

\*\*\*\*\* 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.

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

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



\*\*\*\*\* Pag. 4

CAMARA DE COMERCIO  
DE BARRANQUILLA

04\*\*\*\*\*

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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 condición 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

04\*\*\*\*\*

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 ---- PROCAPS 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 \*\*\*\*\*

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCIÓN 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. Rayos*

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 58,543  
FECHA : JULIO 16 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008313- -00003-0000

Fecha: 2010-07-16 17:09:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 55

\*\*\*\*\* 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 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| 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. \_\_\_\_\_

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
25 November 2004 (25.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2004/100944 A1**

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: **A61K 31/277**,  
9/16, 9/48, 9/20, A61P 13/08

(21) International Application Number:  
PCT/EP2004/005189

(22) International Filing Date: 13 May 2004 (13.05.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/470,224 14 May 2003 (14.05.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **SYN-  
THON B.V.** [NL/NL]; Microweg 22, NL-6545 CM  
Nijmegen (NL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SILES ORTEGA**,  
Arturo [ES/ES]; C/Castelló, 1, Polígono las Salinas,  
E-08830 Sant Boi de Llobregat (ES). **CUCALA ES-  
COI**, Joan [ES/ES]; C/Castelló, 1, Polígono Las Salinas,  
E-08830 Sant Boi de Llobregat (ES).

(74) Agent: **PRINS, Henrik, Willem**; Arnold & Siedsma,  
Sweelinckplein 1, NL-2517 GK The Hague (NL).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,  
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

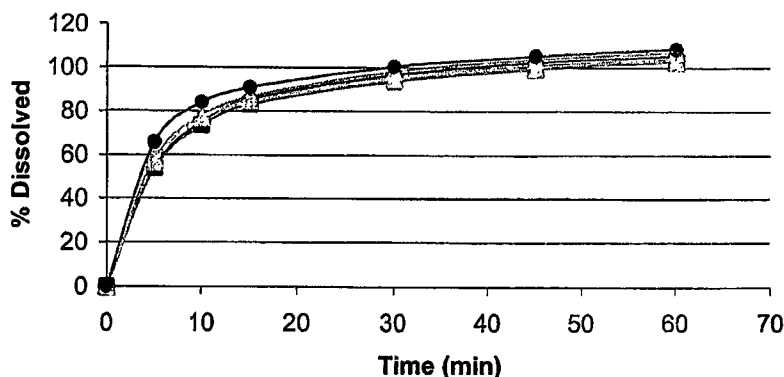
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **BICALUTAMIDE FORMS, COMPOSITIONS, AND PROCESSES THEREOF**

**Tablets A1 Bicalutamide 50mg hardness 28N surface 4.6 m<sup>2</sup>/g**



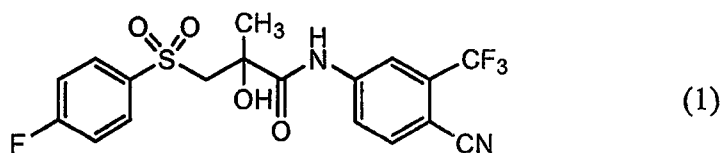
(57) Abstract: A bicalutamide  
pharmaceutical composition  
having a high content of  
bicalutamide is provided. The  
composition can be made from  
micronized bicalutamide, in  
order to enhance the speed of  
dissolution and is preferably  
made from a granulate of  
bicalutamide that contains at least  
50 (w/w)% of bicalutamide

19

**BICALUTAMIDE FORMS, COMPOSITIONS, AND PROCESSES THEREOF**Background of the Invention

5           The present invention relates to forms of bicalutamide and to pharmaceutical compositions.

Bicalutamide is the common name for the compound 4'-cyano-3-((4-fluorophenyl)sulfonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)propionanilide, and is represented by the formula (1):



10

This compound can also be named N-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl)-3-(4-fluorophenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methyl-propionamide (see for instance TUCKER et al., J.Med. Chem., 31:954-959 (1988) for the former nomenclature and WO 01/00608 for the latter nomenclature).

15

Bicalutamide and related acylanilides have been disclosed in EP 100172 and corresponding U.S. Patent No. 4,636,505 as pharmaceutically active compounds that possess antiandrogenic activity. Such compounds are useful, e.g., in treating prostate cancer. A bicalutamide pharmaceutical product is approved in many countries of the world under the brand name CASODEX (AstraZeneca). In marketed pharmaceutical

20   compositions, bicalutamide is used as a racemate.

Generally, the marketed bicalutamide tablets comprise 50 or 150 mg of bicalutamide. Furthermore, inactive ingredients, such as lactose, polyvinylpyrrolidone, magnesium stearate, and carboxymethylstarch sodium, are used in the tablet core. The core is coated by a standard film coat comprising hypromellose, macrogol 300, and titanium dioxide. The tablet core is made by a wet granulation process, wherein industrial methylated spirit is used as a liquid vehicle for manufacturing the tablets. A tablet comprising 50 mg of bicalutamide has a total weight of about 128 mg, and the diameter of the tablet is about 6 mm. A tablet comprising 150 mg of bicalutamide has a total weight of about 384 mg, and the diameter of the tablet is about 9 mm.

WO 95/19770, which relates to the use of optically pure bicalutamide, describes further bicalutamide compositions. Example 1 of WO 95/19770 involves filling capsules with a blend of 10-50 mg of the R-enantiomer of bicalutamide, 35 mg of cornstarch, 1 mg of magnesium stearate, and a significant amount of lactose. Example 2 of WO 95/19770 involves making a tablet using water to make a granulate comprising bicalutamide.

WO 02/067893, WO 02/080902, and GB 2 372 444 disclose solid dispersions that include bicalutamide. Preparation of these solid dispersions generally includes evaporation of a solvent to leave a solid residue of the previously dissolved binder and bicalutamide. WO 02/067893 and WO 02/080902 also disclose that the solid dispersion may be used in forming capsules or tablets.

21

The relatively high amount of inactive ingredients, approximately 61% of the total tablet mass in the commercial product, leads to a need to produce tablets of a larger size. These large tablets may be difficult to swallow for some patients. It would be desirable to provide capsule or smaller tablet forms, which preferably had

5 the same or similar release profile as the known commercial products.

### Summary of the Invention

The present invention relates to the discovery that pharmaceutical compositions containing high amounts of bicalutamide can be formed that exhibit

10 good drug release properties/profiles. Further, that micronized bicalutamide is advantageous for forming such compositions as well as high-load intermediate compositions especially granulates.

Thus, a first aspect of the present invention relates to crystalline bicalutamide, wherein the crystalline bicalutamide is at least 99% pure and is in

15 particulate form having at least one of the following properties: (i) an average particle size of 0.1 to 20 microns; (ii) a density of 1.3 to 1.6 mg/ml; or (iii) a specific surface area of at least 0.6 m<sup>2</sup>/g. Such a crystalline bicalutamide is frequently referred to herein as "micronized bicalutamide."

Another aspect of the present invention relates to a solid oral dosage form

20 comprising at least 40% bicalutamide and at least one pharmaceutically acceptable excipient. Preferably the bicalutamide used to make such an oral dosage form is micronized bicalutamide.

A further aspect of the invention relates to a granulate, comprising at least 50% bicalutamide and at least one pharmaceutically acceptable excipient. The bicalutamide is preferably, though not necessarily, micronized bicalutamide. The granulate can be used to form a pharmaceutical composition such as a capsule or  
5 tablet. Typically the pharmaceutical composition comprises the granulate and an auxiliary excipient in an amount of up to 25% of the pharmaceutical composition.

Another aspect of the invention relates to the use of the bicalutamide compositions of the invention in treating an androgen disorder. For instance, a process of treating an androgen disorder, which comprises administering an effective  
10 amount of any of the above-mentioned bicalutamide-containing oral dosage forms or pharmaceutical compositions to a patient in need of such treatment.

A further aspect of the present invention relates to a process that comprises granulating a mixture comprising bicalutamide and at least one pharmaceutically acceptable excipient to form a granulate comprising at least 50 (w/w)% of  
15 bicalutamide. The granulating can be carried out by wet granulation, dry granulation or melt granulation. In a specific aspect, the granulation process is performed in the absence of an organic solvent. Preferably the bicalutamide used in forming the mixture is micronized bicalutamide.

20 Brief Description of the Drawings

Figure 1 is a dissolution profile of bicalutamide tablets A, made from bicalutamide having a specific surface area of  $4.6 \text{ m}^2/\text{g}$ , having a hardness of 28N.

Figure 2 is a dissolution profile of bicalutamide tablets A, made from bicalutamide having a specific surface area of  $4.6 \text{ m}^2/\text{g}$ , having a hardness of 77N.

Figure 3 is a dissolution profile of bicalutamide tablets B, made from bicalutamide having a specific surface area of  $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ , having a hardness of 54N.

5      Figure 4 is a dissolution profile of bicalutamide tablets C, made from bicalutamide having a specific surface area of  $3.0 \text{ m}^2/\text{g}$ , having a hardness of 28N.

Figure 5 is a dissolution profile of bicalutamide tablets D, made from bicalutamide having a specific surface area of  $1.6 \text{ m}^2/\text{g}$  and SDS inside the granulate, and having a hardness of 34N.

10      Figure 6 is a dissolution profile of bicalutamide tablets E, made from bicalutamide form II, having a hardness of 34N.

#### Description of the Invention

The present invention relates to pharmaceutical compositions having at least  
15    40% bicalutamide and at least one pharmaceutically acceptable excipient as well as to ingredients and intermediate compositions thereof. By providing high loading of the bicalutamide, i.e. amounts of at least 40%, the overall size of the finished dosage form can be reduced. Preferably the amount of bicalutamide is within the range of 40% to 90%, more preferably 50% to 80%.

20      The bicalutamide used in the present invention can be any form of bicalutamide, including racemic bicalutamide, single enantiomers of bicalutamide, mixtures thereof as well as crystalline or amorphous forms. Normally crystalline

24

forms are preferred. In this regard, crystalline racemic bicalutamide is generally preferred, such as Form I and/or Form II crystalline bicalutamide as discussed in U.S. provisional patent application No. 60/413,765, filed September 27, 2002, which is incorporated in its entirety herein by reference. In general, Form II is obtained by

5 precipitating at higher temperatures, such as 30°C or higher and optionally in the presence of a Form II seed crystal.

The bicalutamide is normally formulated into a pharmaceutical composition as solid particles, typically having an average particle size of 0.1 to 100 microns, more typically 1 to 50 microns. Preferably, however, the bicalutamide is employed

10 in a micronized state; i.e., as fine particles, in forming the pharmaceutical composition. As used herein, "micronized" means that the bicalutamide particles satisfy at least one of the following parameters: (i) an average particle size of 0.1 to 20 microns, preferably 1 to 10 microns, more preferably 2 to 8 microns; (ii) a density of 1.3 to 1.6 mg/ml; or (iii) a specific surface area of at least 0.6 m<sup>2</sup>/g, preferably at

15 least 1.2 m<sup>2</sup>/g, more preferably at least 3 m<sup>2</sup>/g. In theory, each of these properties is reflective of the same fact, namely that the bicalutamide particles are of a fine size. While particle size is seemingly the most direct measurement, odd shaped particles, such as rods, and/or measuring techniques can sometimes distort the result. Density and surface area are generally easier to measure and generally vary in proportion to

20 particle size. Accordingly, as long as at least one of the three parameters is satisfied by a sample of bicalutamide particles, then the bicalutamide is micronized. For clarity, density refers to true density and is normally measured by a pycnometer,

such as a helium pycnometer. Preferably the micronized bicalutamide satisfy at least two of the parameters, more preferably it satisfies all three parameters.

In some embodiments it is desirable to have a relatively uniform particle size. A uniform particle size means that at least 67% of the population, more preferably at least 90% of the population, falls within +/- 10 microns of the average particle size.

The particulate bicalutamide is generally of high purity given its pharmaceutical utility and is typically at least 99% pure. The bicalutamide molecule can be made by synthetic routes known in the art. To obtain micronized bicalutamide, any technique that produces the desired fine particle size can be used. For example, a milling/micronizing process using, e.g., a Jet-Mill JP mill, can be used to convert bulk bicalutamide into micronized bicalutamide. Alternatively, bicalutamide of a desired particle size may be obtained by controlling the conditions during precipitation from a solution and/or by spray drying or crystallization in an ultrasonic bath.

While the bicalutamide, especially micronized bicalutamide, can be directly combined with other pharmaceutically acceptable excipients to form a pharmaceutical composition such as a tablet or capsule, etc., it is generally preferred to first form a granulate containing the bicalutamide. The granulate, which is generally free flowing, includes bicalutamide in amounts of at least 40%, preferably at least 50%, more preferably at least 60%, and in some embodiments at least 80%. A preferred range is 60-90% of the total mass of the granulate is bicalutamide. The granulate contains at least one pharmaceutically acceptable excipient, especially a

26

binder, a disintegrant, a wetting surface-active agent, and/or a melt granulation excipient, but is not limited thereto. The binder, such as polyvinylpyrrolidone, may be present in an amount of 1-35% of the total mass of the granulate. The disintegrant, such as sodium starch glycolate or croscopovidone, may be present in an amount of 1-25% of the total mass of the granulate. The wetting surface-active agent, such as sodium dodecyl sulfate (SDS) or d- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (vitamin E TPGS), may be present in an amount up to 2%, such as from critical micellar concentration (CMC) to 2 % of the total mass of the granulate. The melt granulation excipient may be chosen from glyceryl esters of fatty acids (Precirol, Compritol), polyethyleneglycols (Macrogols) or their glyceryl-derivatives (Gelucires). Additionally, the granulate may contain other suitable auxiliary excipients and traces of water.

The granulate is generally comprised of granules having an average particle size of 0.01mm to 1.5mm, more typically 0.1mm to 0.5mm. The granulate may be produced by applying essentially any known granulation technique to a mixture comprising bicalutamide and one or more pharmaceutically acceptable excipients to thereby form a granulate. Examples of suitable granulation techniques include wet granulation, dry granulation, and melt granulation.

Wet granulation, which is generally carried out with water, can be uneconomical or impractical when applied to a highly hydrophobic drug, like bicalutamide, in a high loading concentration. This problem may be solved by adding an organic solvent which serves to decrease the dielectric constant of water,

improve the wettability, and increase the solubility of the product. For example, an aqueous alcohol of concentration of 60 (v/v)% can be used in making a granulate comprising up to 90 (w/w)% of bicalutamide. The use of organic solvent, however, causes environmental and safety concerns and a wet granulation technique that does  
5 not use any organic solvent is preferable.

Surprisingly, it has been discovered that a granulate comprising at least 60% of bicalutamide can be made by performing granulation in an absence of an organic solvent. In a typical embodiment, bicalutamide is granulated with a binder, e.g., polyvinylpyrrolidone or fatty acid wax, and/or a wetting agent, e.g., sodium lauryl  
10 sulfate, and/or a disintegrant, in presence of water (e.g. wet granulation) or in total absence of solvents (e.g. dry granulation). Thus, granulates comprising up to 90 (w/w)% of bicalutamide can be produced without using organic solvents in the granulation process via wet granulation, dry granulation or melt granulation.

The wet-granulation process can comprise adding bicalutamide to a single-  
15 pot or similar equipment and mixing therewith a binder (e.g., polyvinylpyrrolidone) and/or wetting agent to form a mixture. Optionally, a filler and/or disintegrant can also be added and homogenized. The mixture is then granulated with sufficient water. Alternatively, the binder and wetting agent can be added as an aqueous granulating solution to the dry mixture of bicalutamide and other components.

20 After granules are formed by wet granulation, a drying step is generally performed. The drying step may include using a vacuum, microwave radiation,

heating air, heating double-jacket, and/or gas flow ( $N_2$  or air). The resulting granulate may be gently sieved to obtain a free flowing granulate.

Alternatively, the granulates may be formed by dry granulation, also known as compaction. The method can include forming a dry homogeneous mixture of bicalutamide with one or more excipients and passing the mixture through a roll-  
5 compactor to obtain ribbons. Suitable inert excipients useful in this process include binder, disintegrant, filler, and lubricant. The roll-compacted ribbons may then be milled and sized to a free-flowing granulated powder.

As an alternative to wet or dry granulation, melt granulation may be used.

10 Melt granulation generally comprises mixing the bicalutamide with a melt granulation excipient and optionally additional excipients; melting the mixture up to melting temperature (e.g., generally below  $75^{\circ}C$ ), by means of microwaves, hot air, and/or a water-jacketed vessel, while stirring continuously; and cooling the product to a processing temperature suitable for extruding, milling, and/or sieving in order to  
15 form a granulate. A melt granulation excipient is a lipophilic matrix forming material that has a melting or softening point at  $80^{\circ}C$  or less. Preferred melt granulation excipients are waxes and esters of fatty acids. Because of the relatively high melting point of bicalutamide, the bicalutamide does not normally melt during the melt granulation. Thus, like in wet and dry granulation, the solid state form, i.e.  
20 crystalline form and particle size, is generally preserved during the hot melt granulation as well. Indeed, it is preferred that a true dispersion (e.g. molecular dispersion) of bicalutamide in the melt granulation excipient is not formed.

29

Regardless of the granulation technique, the resulting high load bicalutamide granulate can be used to form a finished dosage form, especially a solid oral dosage form. Accordingly, the bicalutamide granulate of the present invention may be mixed in a suitable mixer, e.g., a free fall mixer, with auxiliary excipients, such as

5 filler(s), disintegrant(s), lubricant(s), glidant(s), to provide an homogeneous mixture of desired properties and concentration of the active substance. Examples of the filler include lactose monohydrate and pregelatinized starch. An example of the disintegrant is sodium starch glycolate. An example of the lubricant is magnesium stearate. An example of the glidant is silicon dioxide. The amounts and type of the

10 auxiliary excipients depend on the desired physical properties of the final composition and desired concentration of bicalutamide. Alternatively, the granulate may be suitable for direct filling into capsules or for making a sachet without adding any auxiliary excipient.

Preferably the amount of bicalutamide in the pharmaceutical composition,

15 whether incorporated by a granulate or not, is at least 40%, more preferably 50% to 80%. In unit doses such as a single tablet or capsule the absolute amount of bicalutamide is preferably within the range of 20mg to 200mg, especially 50mg, 75mg, 100mg, and 150 mg.

The pharmaceutical compositions of the present invention may or may not

20 comprise lactose. Lactose, though being a common excipient in pharmaceutical compositions, may cause irritation in the stomach at sensitive patients. The

compositions and processes of our invention allow to exclude lactose from bicalutamide dosage forms.

The granulate or mixture of granulate and auxiliary excipients can be directly encapsulated into capsules, such as hard gelatin capsules, in a suitable capsule machine. The amount of bicalutamide, as a concentration, in the final composition for filling into capsules may be about 40-80 (w/w)%, such as 40-70 (w/w)%, such as 45-50 (w/w)%, of the total capsule weight. The amount may be adjusted by selecting the relative amounts of the granulate and other inactive ingredients. Thus, the granulate may represent a concentrate of bicalutamide. Dilution may be made by means of, e.g., a filler, the amount of which can be selected so that the whole space of the capsule of a selected size is essentially filled by the final composition. For instance, a composition having a total mass of 126 mg, comprising 50 mg of bicalutamide, is appropriate for filling a capsule of size 4. Alternatively, a composition having a total mass of 300 mg, comprising 150 mg of bicalutamide, is appropriate for filling a capsule of size 1. Examples of the size of the capsule include 1, 2, 3, and 4. The capsules may be made from gelatin or HPMC (hydroxy propyl methyl cellulose).

In addition to capsules, the bicalutamide of the present invention, either per se as in direct compression or in granulate form as in wet or dry granulation, etc., may be used for making tablets. The tablets can include 60-90 (w/w)% of bicalutamide.

3f

Additionally, the granulate may be filled into sachets. The sachets may be made and filled by essentially any sachet making and filling processes.

The pharmaceutical compositions of the present invention, especially the solid oral dosage forms, not only have a high load of bicalutamide, but preferably

5 have a dissolution profile *in vitro* that includes at least 75% bicalutamide released at thirty minutes. For purposes of the present invention, an *in vitro* dissolution profile refers to the dissolution of bicalutamide when the composition is subjected to a dissolution study in 900 ml aqueous buffered system (pH 7) with 0.75 (w/v)% SDS using a USP apparatus 2 (paddles) at 50 RPM at 37°C. Preferably at least 80%, more

10 preferably at least 90% of the bicalutamide is released from the pharmaceutical composition after 30 minutes have elapsed. More preferably the composition is bioequivalent *in vivo* to the commercially available bicalutamide tablet. In particular, by the present invention a bioequivalent capsule to the commercial tablet can be formed.

15 Any of the above described pharmaceutical compositions can be used to treat an androgen disorder, especially prostate cancer, by administering an effective amount thereof to a patient in need thereof.

Each of the patents and articles mentioned above are incorporated herein by reference in their entirety. The present invention is further described by the

20 following non-limiting examples.

Examples:Example 1: Bicalutamide tablets

5 The composition of the tablets is shown in the following Table 1.

TABLE 1

| <i>Ingredients</i>      | <i>Tablets A</i> | <i>Tablets B-C</i> | <i>Tablets D</i> |
|-------------------------|------------------|--------------------|------------------|
| Bicalutamide            | 50.0 mg          | 50.0 mg            | 50.0 mg          |
| Lactose monohydrate     | 61.0 mg          | 61.0 mg            | 59.0 mg          |
| Povidone                | 5.0 mg           | 5.0 mg             | 5.0 mg           |
| Crospovidone            | 7.5 mg           |                    | 7.5 mg           |
| Sodium starch glycolate |                  | 7.5 mg             |                  |
| Sodium dodecyl sulphate |                  |                    | 2.5 mg           |
| Magnesium stearate      | 1.5 mg           | 1.5 mg             | 1.0 mg           |
| <b>Total</b>            | 125 mg           | 125 mg             | 125 mg           |

10

Particle characteristics of the bicalutamide:

Tablets A: particle size 6.1  $\mu\text{m}$ ; SSA 4.6  $\text{m}^2/\text{g}$ ; density 1.52 g/ml

Tablets B: particle size 106.5  $\mu\text{m}$ ; SSA 0.5  $\text{m}^2/\text{g}$ ; density 1.62 g/ml

Tablets C: particle size 5.9  $\mu\text{m}$ ; SSA 3.0  $\text{m}^2/\text{g}$ ; density 1.54 g/ml

15

Tablets D: particle size 3.9  $\mu\text{m}$ ; SSA 1.6  $\text{m}^2/\text{g}$ ; density 1.52 g/ml

Tablets A)

Bicalutamide was mixed with the lactose monohydrate, povidone, and half of the disintegrant (crospovidone) in an instrumented single-pot granulator (Mi-Mi-Pro, Pro-C-epT). Purified water was added (0.27 ml/g active substance), to obtain a wet granulated mass. The resulting mass was dried using a combination of microwave irradiation (50-200 W), vacuum (below 100 mb) and hot air (50-60°C).

20

The dried product was then milled and sieved (through 500  $\mu\text{m}$  mesh) until granules of the required size (below 500  $\mu\text{m}$ ) were obtained. The granulate was then mixed with the rest of the disintegrant and lubricant just before compression was performed in an eccentric instrumented Korsch EK0 press machine at variable pressures (range 2.4- 6.7 KN) with round punches of 6 mm diameter. The dissolution profile of the resulting tablets was tested multiple times by using the paddle method under the following conditions: 900 ml aqueous buffered system (pH 7) with 0.75 (w/v)% SDS using a USP apparatus 2 (paddles) at 50 RPM at 37°C. The results for 2.4 KN compressed tablets (A1) and 6.7 KN compressed tablets (A2) are shown in Figs. 1 and 2.

Tablets A1 made under low pressure dissolved faster than Tablets A2 made under high pressure. In particular, Fig. 1 shows that tablets (Tablets A1) made under a tableting force of 2.4 KN, providing tablets having a hardness of 28 N, exhibited 100% release in 30 minutes. Fig. 2 shows that the same composition compressed under a tableting force of 6.7 KN, providing tablets of 77 N hardness, exhibited approximately 70% release in 30 minutes.

#### Tablets B)

Bicalutamide was mixed with the lactose monohydrate, povidone, and half of the disintegrant (sodium starch glycolate) in an instrumented single-pot granulator (Mi-Mi-Pro, Pro-C-epT). Purified water was added (0.25 ml/g active substance), to

obtain a wet granulated mass. The resulting mass was dried using a combination of microwave irradiation (50-200 W), vacuum (below 100 mb) and hot air (50-60°C).

The dried product was then milled and sieved (through 500 µm mesh) until granules of the required size (below 500 µm) were obtained. The granulate was then  
5 mixed with the rest of the disintegrant and lubricant just before compression was performed in an eccentric instrumented Korsch EK0 press machine, at 8.0 KN pressure, with round punches of 6 mm diameter. The dissolution profile of the resulting tablets was tested multiple times by using the paddle method under the following conditions: 900 ml aqueous buffered system (pH 7) with 0.75 (w/v)%  
10 SDS using a USP apparatus 2 (paddles) at 50 RPM at 37°C. Fig. 3 represents the results of dissolution of B tablets having a hardness of 54N.

#### Tablets C)

Bicalutamide was mixed with the lactose monohydrate, povidone, and half of  
15 the disintegrant (sodium starch glycolate) in an instrumented single-pot granulator (Mi-Mi-Pro, Pro-C-epT). Purified water was added (0.25 ml/g active substance), to obtain a wet granulated mass. The resulting mass was dried using a combination of microwave irradiation (50-200 W), vacuum (below 100 mb) and hot air (40-50°C).

The dried product was then milled (Böhle BTS turbosieve, equipped with 1.1  
20 mm mesh) until granules of the required size (average below 500 µm) were obtained. The granulate was then mixed with the rest of the disintegrant and lubricant just before compression was performed in an eccentric instrumented Korsch EK0 press

machine at variable pressures (range 2.8- 18.5 KN) with round punches of 6 mm diameter. The dissolution profile of the resulting tablets was tested multiple times by using the paddle method under the following conditions: 900 ml aqueous buffered system (pH 7) with 0.75 (w/v)% SDS using a USP apparatus 2 (paddles) at 50 RPM  
5 at 37°C. Fig. 4 represents the results of dissolution of C tablets having a hardness of 28N.

Tablets made from higher specific surface area bicalutamide dissolved faster than tablets made from lower specific surface area bicalutamide. Specifically, Fig. 3 shows that tablets (Tablets B) made from bicalutamide having a surface area of 0.5  
10  $\text{m}^2/\text{g}$  exhibited approximately 25% release in 30 minutes. Fig. 4 shows that tablets (Tablets C) made from bicalutamide of a specific surface of 3.0  $\text{m}^2/\text{g}$  exhibited 100% release in 30 minutes.

#### Tablets D)

15 Bicalutamide was mixed with the lactose monohydrate, povidone, sodium dodecyl sulfate (SDS) and half of the disintegrant (crospovidone) in an instrumented single-pot granulator (Mi-Mi-Pro, Pro-C-epT). Purified water was added (0.25 ml/g active substance), to obtain a wet granulated mass. The resulting mass was dried using a combination of microwave irradiation (50-200 W), vacuum (below 100 mb)  
20 and hot air (40-50°C).

The dried product was then milled (Böhle BTS turbosieve, equipped with 1.1 mm mesh) until granules of the required size (average below 500  $\mu\text{m}$ ) were obtained.

The granulate was then mixed with the rest of the disintegrant and lubricant just before compression was performed in an eccentric instrumented Korsch EK0 press machine at variable pressures (range 4.7- 16.4 KN) with round punches of 6 mm diameter. The dissolution profile of the resulting tablets was tested multiple times by using the paddle method under the following conditions: 900 ml aqueous buffered system (pH 7) with 0.75 (w/v)% SDS using a USP apparatus 2 (paddles) at 50 RPM at 37°C. Fig. 5 represents the results of dissolution of D tablets having a hardness of 34N.

In view of the above, the dissolution profile of bicalutamide tablets is affected by particle size and/or surface area of the active substance and by the tableting force of the tablet press.

#### Examples 2-4

Particle characteristics of the bicalutamide:

- Granulate A: particle size 6.7µm; SSA 3.5 m<sup>2</sup>/g; density 1.47 g/ml
- Granulate B: particle size 3.9µm; SSA 1.6 m<sup>2</sup>/g; density 1.52 g/ml
- Granulate C: particle size 3.9µm; SSA 1.6 m<sup>2</sup>/g; density 1.52 g/ml

#### Example 2: Bicalutamide granulate A (made by dry granulation)

The composition of granulate (A) is shown in Table 2.

TABLE 2

| <i>Ingredients</i>                  | <i>Granulate A</i> | <i>%</i> |
|-------------------------------------|--------------------|----------|
| Bicalutamide                        | 120 g              | 40.0     |
| Lactose monohydrate                 | 108 g              | 36.0     |
| Silified microcrystalline cellulose | 60 g               | 20.0     |
| Sodium starch glycolate             | 9.6 g              | 3.2      |
| Magnesium stearate                  | 2.4 g              | 0.8      |
| <b>Total</b>                        | 300 g              | 100.0    |

- 5           The above materials were sieved, mixed for 30 minutes with a Turbula mixer, granulated through a roll-compactor (Chilsonator IR220, from Fitz- Patrick) at 11.9 KN/cm, and milled through a 0.5 mm mesh (Fitz-Mill, from Fitz-Patrick).

Example 3: Granulate composition B (made by wet-granulation)

- 10           The composition of granulate (B) is shown in Table 3.

TABLE 3

| <i>Ingredients</i>      | <i>Granulate B</i> | <i>%</i> |
|-------------------------|--------------------|----------|
| Bicalutamide            | 250 g              | 83.33    |
| Povidone                | 25 g               | 8.33     |
| Sodium starch glycolate | 25 g               | 8.33     |
| <b>Total</b>            | 300 g              | 100.0    |

- 15           The above materials were mixed and granulated with purified water (0.3 ml/g active substance) in a single-pot granulator MiMiPro (available from Pro-C-epT), The resulting mass was dried using a combination of microwave irradiation (50-250 W), vacuum (below 100 mb) and hot air (50°C) until the water activity was below 0.5, and sieved through a 0.25 mm mesh.

- 20   Example 4: Granulate composition C (made by wet granulation)

The composition of granulate (C) is shown in Table 4.

TABLE 4

| <i>Ingredients</i>     | <i>Granulate C</i> | <i>%</i> |
|------------------------|--------------------|----------|
| Bicalutamide           | 225.00 g           | 80.0     |
| Povidone               | 22.50 g            | 8.0      |
| Crospovidone           | 22.50 g            | 8.0      |
| Sodium dodecyl sulfate | 11.25 g            | 4.0      |
| <b>Total</b>           | 281.25 g           | 100.0    |

The above materials were mixed and granulated with purified water (0.25 ml/g active substance) in a single-pot granulator MiMiPro (available from Pro-CepT), The resulting mass was dried using a combination of microwave irradiation (50-400 W), vacuum (below 100 mb) and hot air (40-50°C) until the water activity was below 0.5, and sieved through a 0.25 mm mesh.

10 Example 5: Capsule composition (of the same content as in Tablets B and C)

The composition of capsules A is shown in Table 5.

TABLE 5

| <i>Ingredients</i>       | <i>Capsules A</i> |
|--------------------------|-------------------|
| Bicalutamide *           | 50.0 mg           |
| Lactose monohydrate      | 61.0 mg           |
| Sodium starch glycolate  | 5.0* + 2.5 mg     |
| Povidone *               | 5.0 mg            |
| Magnesium stearate       | 1.5 mg            |
| Hard gelatin capsule No. | 4                 |
| <b>Total</b>             | 125.0 mg          |

15 \* = present in the granulate

Granulate (B) was mixed with the excipients not present in the granulate for 15 minutes by using a Turbula mixer. This blend was then filled into hard gelatin capsules.

The dissolution profile of the resulting capsules was tested by using the paddle method under the following conditions: 900 ml aqueous buffered system (pH 7) with 0.75 (w/v)% SDS using a USP apparatus 2 (paddles) at 50 RPM at 37°C.

More than 75% of the bicalutamide was dissolved within 30 minutes.

5

#### Example 6: Capsules composition with SDS

The composition of Capsules B is shown in Table 6.

TABLE 6

| <i>Ingredients</i>            | <i>Capsules B</i> |
|-------------------------------|-------------------|
| Bicalutamide *                | 50.0 mg           |
| Lactose monohydrate           | 61.0 mg           |
| Povidone*                     | 5.0 mg            |
| Crospovidone*                 | 5.0 mg            |
| Sodium dodecyl sulfate (SDS)* | 2.5 mg            |
| Magnesium stearate            | 1.25 mg           |
| Silicon dioxide               | 1.25 mg           |
| Hard gelatin capsule No.      | 4                 |
| <b>Total</b>                  | <b>126.0 mg</b>   |

10

\* = present in the granulate

Granulate (C) was mixed with the excipients not present in the granulate for 10 minutes by using a Turbula mixer. This blend was then filled into hard gelatin capsules.

15

The dissolution profile of the resulting capsules was tested by using the basket method under the following conditions: 900 ml aqueous buffered system (pH 7) with 0.75 (w/v)% SDS using a USP apparatus 1 (baskets) at 100 RPM at 37°C.

More than 75% of the bicalutamide was dissolved within 30 minutes.

Example 7: Lactose-free capsules

The composition of capsules C is shown in Table 7.

5

TABLE 7

| <i>Ingredients</i>            | <i>Capsules C</i> |
|-------------------------------|-------------------|
| Bicalutamide*                 | 50.0 mg           |
| Pregelatinized starch         | 61.0 mg           |
| Povidone*                     | 5.0 mg            |
| Crospovidone*                 | 5.0 mg            |
| Sodium dodecyl sulfate (SDS)* | 2.5 mg            |
| Magnesium stearate            | 1.25 mg           |
| Silicon dioxide               | 1.25 mg           |
| Hard gelatin capsule No.      | 4                 |
| <b>Total</b>                  | <b>126.0 mg</b>   |

\* = present in the granulate

10 Granulate (C) was mixed with the excipients not present in the granulate for 15 minutes by using a Turbula mixer. This blend was then filled into hard gelatin capsules.

The dissolution profile of the resulting capsules was tested by using the basket method under the following conditions: 900 ml aqueous buffered system (pH 7) with 0.75 (w/v)% SDS using a USP apparatus 1 (baskets) at 100 RPM at 37°C.

More than 75% of the bicalutamide was dissolved within 30 minutes.

Example 8: Capsule composition (of the same content as in Tablets D)

20 The composition of capsules D is shown in Table 8.

TABLE 8

| <i>Ingredients</i>            | <i>Capsules D</i> |
|-------------------------------|-------------------|
| Bicalutamide*                 | 50.0 mg           |
| Lactose anhydrous             | 59.0 mg           |
| Povidone*                     | 5.0 mg            |
| Crospovidone*                 | 7.5 mg            |
| Sodium dodecyl sulfate (SDS)* | 2.5 mg            |
| Magnesium stearate            | 1.0 mg            |
| Hard gelatin capsule No.      | 4                 |
| <b>Total</b>                  | <b>125.0 mg</b>   |

Same blend used for tablets D was then filled into hard gelatin capsules.

- 5 The dissolution profile of the resulting capsules was tested by using the paddle method under the following conditions: 900 ml aqueous buffered system (pH 7) with 0.75 (w/v)% SDS using a USP apparatus 2 (paddles) at 50 RPM at 37°C.

More than 75% of the bicalutamide was dissolved within 30 minutes.

10 Examples 9-10: Capsules of 150 mg bicalutamide

The compositions of Examples 9 (Capsules E) and 10 (Capsules F) are shown in Table 9.

TABLE 9

| <i>Ingredients</i>            | <i>Capsules E</i> | <i>Capsules F</i> |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|
| Bicalutamide*                 | 150.0 mg          | 150.0 mg          |
| Lactose monohydrate           | 106.5 mg          | -----             |
| Povidone*                     | 15.0 mg           | 15.0 mg           |
| Crospovidone*                 | 15.0 mg           | 15.0 mg           |
| Sodium dodecyl sulfate (SDS)* | 7.5 mg            | 7.5 mg            |
| Magnesium stearate            | 3.0 mg            | 1.5 mg            |
| Silicon dioxide               | 3.0 mg            | -----             |
| Hard gelatin capsule No.      | 1                 | 3                 |
| <b>Total</b>                  | <b>300.0 mg</b>   | <b>189.0 mg</b>   |

\* = present in the granulate

Granulate (C) was mixed with the rest of excipients for 15 minutes by using a Turbula mixer. This blend was then filled into hard gelatin capsules.

The dissolution profile of the resulting capsules was tested by using the basket method under the following conditions: 900 ml aqueous buffered system (pH 7) with 2 (w/v)% SDS using a USP apparatus 1 (baskets) at 100 RPM at 37°C.

More than 75% of the bicalutamide was dissolved within 30 minutes.

Example 11 (reference): Bicalutamide forms

A) Form I

2.15 g of bicalutamide and 19.5 ml of ethyl acetate were transferred into a round bottomed 3 neck flask of 250 ml. The suspension was heated to reflux in an oil bath and stirred with magnetic stirrer and stirrer device. Reflux was maintained until a clear solution was obtained. The solution was cooled to 20°C in a water bath while kept stirring. During cooling the bicalutamide crystallized. The suspension was then cooled to 5 °C in an ice bath. To the suspension 77 ml of petroleum ether (boiling range 40-70 °C) was added slowly. After addition, the suspension was stirred for 5 more minutes. The suspension was filtered over a p3-glass filter using reduced pressure. The solid material was washed with cold petroleum ether (boiling range 40-70 °C). The solid material was then dried at 60°C and under vacuum overnight. According to DSC, IR and microscopy the obtained bicalutamide is crystalline form I.

### B) Form II

1.0 g of bicalutamide Form I was transferred into a glass round bottomed flask of 100 ml. The flask was closed with a stopper and placed in an oil bath at 210°C. Within 5 minutes all active substance was molten (light yellow melt).

- 5 Subsequently the flask was removed from the oil bath and the melt was allowed to cool to ambient temperature. The melt solidified to a glass. The flask was placed in an oil bath at 160 °C. Within a few minutes the glass became liquid and crystals of bicalutamide form II were formed. The flask was removed from the oil bath after about 10 minutes and allowed to cool to ambient temperature. The solid mass was
- 10 isolated and gently grinded to obtain particles, small enough for analysis.

### C) Form II

In a 10 l round-bottomed flask equipped with a mechanical stirrer, nitrogen inlet and an ice-acetone cooling bath, 3 l of n-heptane was cooled to -5 to -10 °C.

- 15 190 g of bicalutamide was dissolved in 2.52 l of ethyl acetate at reflux. The cold, stirred n-heptane was seeded with 200 mg of bicalutamide form II. The hot bicalutamide solution in ethyl acetate was added slowly in 30 minutes to the cold stirred and seeded n-heptane. A white suspension was formed. The white suspension was stirred for 5 minutes and filtered over a glass-filter. Filtration took
- 20 about 40 minutes. The white solid was washed with 2x200 ml cold n-heptane (0-4 °C). The solid was dried at air for 3 hours and was dried under vacuum at room

temperature for 16 hours. Yield: 160 g of bicalutamide Form II; m.p. 189.7-191.6

°C; LOD: 0.1 %; Purity: 99.78 % (HPLC). The XRPD included the following peaks:

| 2θ (degrees) |
|--------------|
| 11.555       |
| 13.015       |
| 16.150       |
| 18.110       |
| 24.300       |
| 25.195       |
| 25.570       |
| 25.800       |
| 26.685       |
| 29.870       |
| 33.610       |

#### Examples 12-13: Bicalutamide Form II Dosage Forms

- 5           The bicalutamide Form II produced according to the process of Example 11 was formulated into tablets and capsules.

#### Example 12: Form II Tablet Composition

The composition of Tablets E is shown in the following Table 10:

10

TABLE 10

| <i>Ingredients</i>      | <i>Tablets E</i> |
|-------------------------|------------------|
| Bicalutamide            | 50.0 mg          |
| Lactose monohydrate     | 61.0 mg          |
| Povidone                | 5.0 mg           |
| Sodium starch glycolate | 7.5 mg           |
| Magnesium stearate      | 1.5 mg           |
| <b>Total</b>            | <b>125 mg</b>    |

Manufacturing process:

Bicalutamide was mixed with the lactose monohydrate, povidone, and half of the disintegrant (sodium starch glycolate) in an instrumented single-pot granulator (Mi-Mi-Pro, Pro-C-epT). Purified water was added (0.25 ml/g active substance), to obtain a wet granulated mass. The resulting mass was dried using a combination of  
5 microwave irradiation (50-200 W), vacuum (below 100 mb) and hot air (40-60°C).

The dried product was then milled and sieved (through 500 µm mesh) until granules of the required size (below 500 µm) were obtained. The granulate was then mixed with the rest of the disintegrant and lubricant just before compression, that was performed in an eccentric instrumented Korsch EK0 press machine, with round  
10 punches of 6 mm diameter, obtaining tablets of 31 N average of resistance to crushing.

#### Analytical results:

The dissolution profile of the resulting tablets was tested multiple times by using the paddle method under the following conditions: 900 ml aqueous buffered  
15 system (pH 7) with 0.75 (w/v)% SDS using a USP apparatus 2 (paddles) at 50 RPM at 37°C. The results are shown in Fig. 6.

#### Example 13: Form II Capsule composition

The composition of the capsules G is the same that for the tablets and is  
20 shown in Table 11

TABLE 11

| <i>Ingredients</i>       | <i>Capsules G</i> |
|--------------------------|-------------------|
| Bicalutamide             | 50.0 mg           |
| Lactose monohydrate      | 61.0 mg           |
| Povidone                 | 5.0 mg            |
| Sodium starch glycollate | 7.5 mg            |
| Magnesium stearate       | 1.5 mg            |
| Hard gelatin capsule No. | 4                 |

Same blend used for tablets E was then filled into hard gelatin capsules.

- 5        The dissolution profile of the resulting capsules was tested by using the paddle method under the following conditions: 900 ml aqueous buffered system (pH 7) with 0.75 (w/v)% SDS using a USP apparatus 2 (paddles) at 50 RPM at 37°C.

More than 75% of the bicalutamide was dissolved within 30 minutes.

- 10       In view of the description of the invention, it will be readily apparent to the worker skilled in the art that the same may be varied in many ways without departing from the spirit of the invention and all such modifications are included within the scope of the present invention as set forth in the following claims.

**CLAIMS**

1. Crystalline bicalutamide, wherein said crystalline bicalutamide is at least 99% pure and is in particulate form having at least one of the following properties: (i) an average particle size of 0.1 to 20 microns; (ii) a bulk density of 1.3 to 1.6 mg/ml; or (iii) a specific surface area of at least 0.6 m<sup>2</sup>/g.
2. The crystalline bicalutamide according to claim 1, wherein said particulates have an average particle size within the range of 1 to 10 microns.
3. The crystalline bicalutamide according to claim 1, wherein said particulates have a specific surface area of at least 3 m<sup>2</sup>/g.
4. A granulate, comprising at least 50% bicalutamide and at least one pharmaceutically acceptable excipient.
5. The granulate according to claim 4, wherein said granulate comprises 60% to 90% bicalutamide.
6. The granulate according to claim 4, wherein said pharmaceutically acceptable excipient is polyvinylpyrrolidone or a fatty acid ester.
7. The granulate according to claim 4, wherein said granulate further comprises a surfactant.
8. The granulate according to any one of claims 4-7, wherein said granulate was formed using micronized bicalutamide.

9. A pharmaceutical composition, comprising the granulate according to claim 4 and an auxiliary excipient wherein said auxiliary excipient comprises up to 25% of said pharmaceutical composition and said composition.
10. The pharmaceutical composition according to claim 9, wherein said composition is a unit dosage form selected from a capsule and a tablet.
11. The pharmaceutical composition according to claim 10, wherein said dosage form is a capsule and said capsule contains said bicalutamide in an amount from 20 to 200 mg.
12. The pharmaceutical composition according to claim 10, wherein said dosage form is a tablet and said tablet contains said bicalutamide in an amount from 20 to 200 mg.
13. The pharmaceutical composition according to any one of claims 10-12, wherein said granulate was formed using micronized bicalutamide.
14. The pharmaceutical composition according to any one of claims 10-12, wherein said dosage form exhibits a dissolution profile *in vitro* such that at 30 minutes at least 75% of the bicalutamide has been released.
15. The pharmaceutical composition according to claim 14, wherein said granulate was formed using micronized bicalutamide.
16. A solid oral dosage form comprising at least 40% bicalutamide and at least one pharmaceutically acceptable excipient.
17. The solid oral dosage form according to claim 16, wherein said dosage form comprises 50% to 80% of said bicalutamide.

18. The solid oral dosage form according to claim 16 wherein said dosage form is a capsule.
19. The solid oral dosage form according to claim 16, wherein said dosage form is a tablet.
20. The solid oral dosage form according to any one of claims 16-19, wherein said dosage form exhibits a dissolution profile *in vitro* such that at 30 minutes at least 75% of the bicalutamide has been released.
21. The solid oral dosage form according to claim 20, wherein said dosage form was formed using micronized bicalutamide.
22. A process of treating an androgen disorder, which comprises:  
administering an effective amount of the pharmaceutical composition of any one of claims 12-15, to a patient in need of such treatment.
23. A process of treating an androgen disorder, which comprises:  
administering an effective amount of the solid oral dosage form according to any one of claims 16-21, to a patient in need of such treatment.
24. A process that comprises:  
granulating a mixture comprising bicalutamide and at least one pharmaceutically acceptable excipient to form a granulate comprising at least 50 (w/w)% of bicalutamide.
25. The process according to claim 24, wherein said granulate comprises 60% to 90 (w/w)% of said bicalutamide.

26. The process according to claim 24, which further comprises forming said mixture by combining an appropriate amount of micronized bicalutamide and said at least one excipient.
27. The process according to claim 26, wherein said micronized bicalutamide consists of bicalutamide particulates having an average particle size within the range of 1 to 10 microns.
28. The process according to claim 26, wherein said micronized bicalutamide consists of bicalutamide particulates having a specific surface area of at least  $3 \text{ m}^2/\text{g}$ .
29. The process according to claim 24, wherein said granulating comprises wet granulation.
30. The process of claim 29, wherein said granulating occurs without an organic solvent.
31. The process of claim 24, wherein said at least one pharmaceutically acceptable excipient is selected from the group consisting of binders, disintegrants, and wetting surface-active agents.
32. The process of claim 24, wherein said granulating comprises roll-compacting and milling said mixture.
33. The process of claim 24, wherein said at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a melt granulation excipient, and wherein said granulating comprises melt-granulating said mixture.

34. The process according to claim 24, which further comprises filling said granulate into capsules, optionally with auxiliary excipients.
35. The process according to claim 24, which further comprises blending said granulate with at least one auxiliary excipient and tableting said blend.
36. The bicalutamide capsule made according to the process of claim 34.
37. The bicalutamide tablet made according to the process of claim 35.

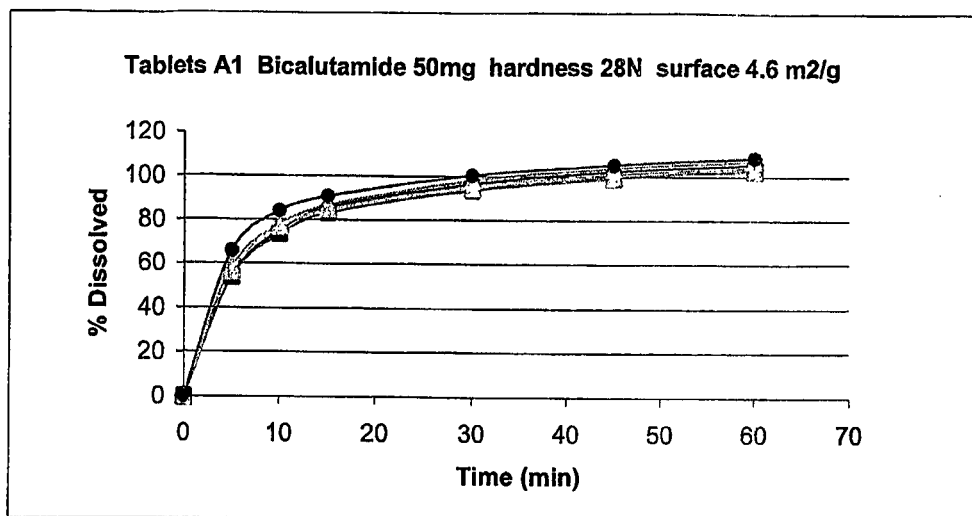
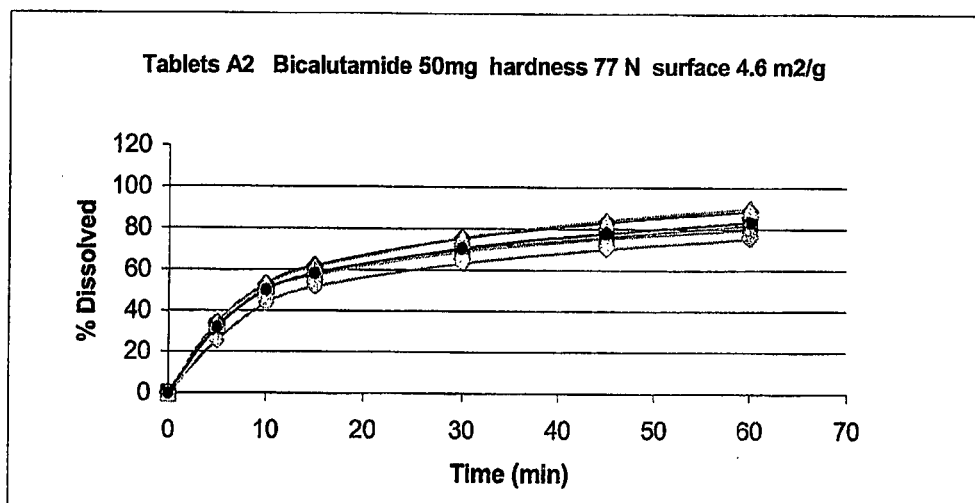
Fig. 1Fig. 2

**Fig. 3**

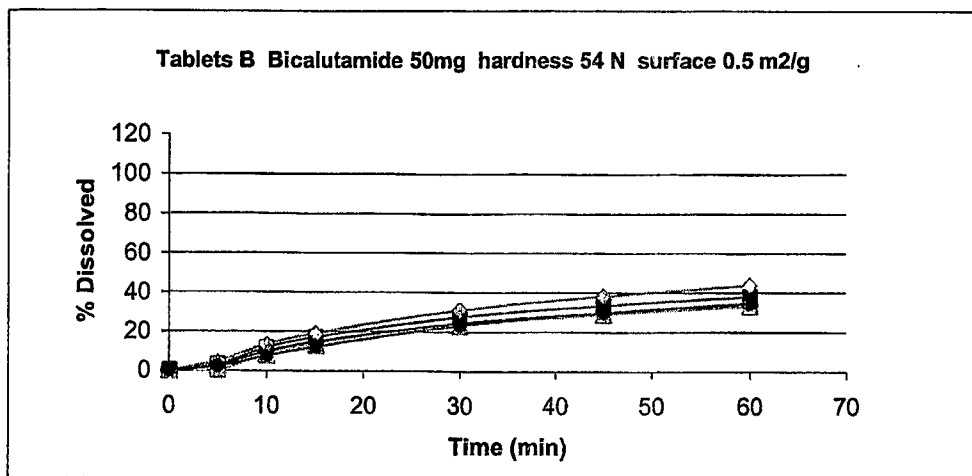


**Fig. 4**

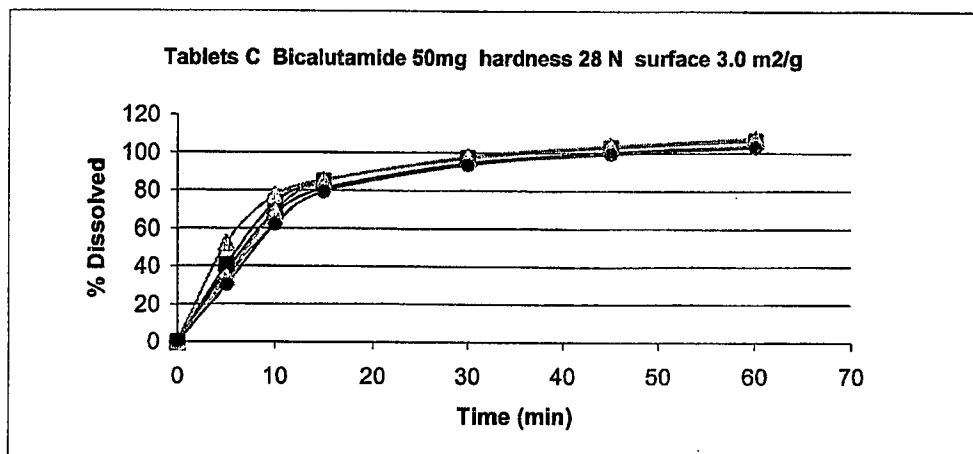
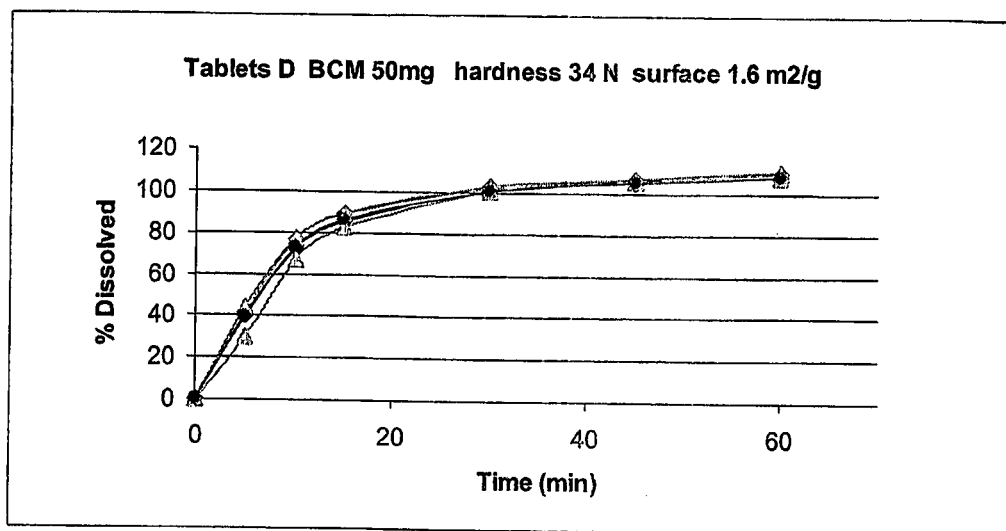


Fig. 5Fig. 6