

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S

RECEPCION DE DOCUMENTOS
 Recepción: 00000769 00000001
 Fecha: 2000-04-19 16:00:00
 Usuario: 00000000000000000000000000000000
 Departamento: 00000000000000000000000000000000

Re: P1.-SANOFI-SYNTHELABO.-Solicitud de Patente de Invención para
“COMPOSICION FARMACEUTICA EN UNA FORMA GALENICA
UNITARIA CONSTITUIDA POR ACIDO ACETILSALICILICO Y POR
HIDROGENOSULFATO DE CLOPIDOGREL”.-Clase A.61.-
Expediente número 00-030.769.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente arriba nombrada de fecha 28 de Abril de 2000.

2. Anexos me permito presentar a usted:

(1) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud francesa número 9905497 de 30 de Abril de 1999, junto con su traducción correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento; y

(2) Finalmente, presento también junto con este memorial copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá del Certificado de Registro de Comercio y Sociedades debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 198047 de 7 de Octubre de 1999, junto con su traducción oficial número 235/99 de 8 de Octubre de 1999, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 400844 de 12 de Octubre de 1999, en el cual consta la fusión que tuvo lugar entre las sociedades SANOFI y SYNTHELABO, motivo por el cual la solicitante de la copia certificada de la solicitud francesa número 9905497 respecto de la cual se reivindica prioridad en el presente caso era originalmente la sociedad SYNTHELABO. No obstante , debe entenderse que por la fusión de las sociedades la solicitante es SANOFI-SYNTHELABO.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

41

TRADUCCION OFICIAL No.235/99 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACION SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCION OFICIAL EFECTUADA EL DIA 8 DE OCTUBRE DE 1999 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTA, TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL SEGUN RESOLUCION No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1, QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923/

33

CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

(Modelo K B I S)

MATRICULA EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES
CON FECHA DEL 18 DE MAYO DE 1994

NUMERO DEL REGISTRO DEL COMERCIO
R.C.S.: PARIS B 395 030 844 - (1999B00375)

CERTIFICADO DADO EL
6 DE JULIO DE 1999

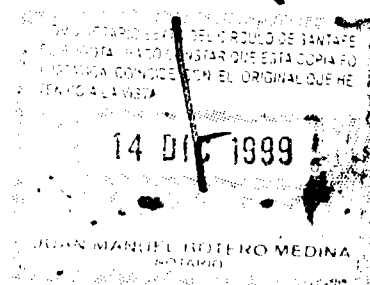
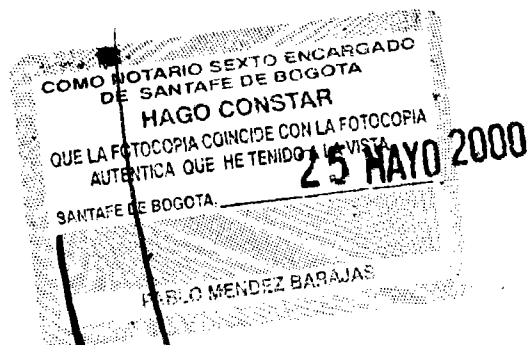
INFORMACION RELATIVA A LA PERSONA

RAZON SOCIAL (DENOMINACION) - SIGLA
SANOFI-SYNTHELABO

FORMA JURIDICA
SOCIEDAD ANONIMA
CON UN CAPITAL DE 1. 461.174.016 EUROS

DIRECCION DE LA SEDE SOCIAL
174, AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS

DURACION DE LA SOCIEDAD
HASTA EL 18 DE MAYO DE 2093
FECHA DE CIERRE DEL ESTADO DE CUENTAS: 31 DE DICIEMBRE



CONSTITUCIÓN:

INSCRIPCIÓN DEL ACTA: 17 DE MAYO DE 1994 NÚMERO 011745 EN EL SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE NANTERRE

PUBLICACION: PERIÓDICO "LA GAZETTE DU PALAIS" DEL 12 DE MAYO DE 1994.

ADMINISTRACIÓN

PRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA - SEÑOR DEHECQ JEAN-FRANÇOIS
 NACIDO EL 1 DE ENERO DE 1940 EN NANTES 44000 - FRANCIA
 NACIONALIDAD FRANCESA
 28, RUE ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

DIRECTOR GENERAL Y ADMINISTRADOR - SEÑOR GUERIN HERVE BERNARD LUCIEN
 NACIDO EL 4 DE JULIO DE 1941 EN RABAT - MARRUECOS
 NACIONALIDAD FRANCESA
 DOMICILIADO EN 17, AVENUE DE MADRID 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRADOR - L'OREAL
 14, RUE ROYALE 75008 PARIS
 NO. R.C.S. PARIS B632012100
 REPRESENTADA POR
 SEÑOR CHOUQUARI GERARD GEORGES
 NACIDO EL 7 DE JUNIO 1932 EN PARIS 75015 SECTOR 15 FRANCIA
 NACIONALIDAD FRANCESA
 58, BOULEVARD DU GENERAL LECLERC 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRADOR - SEÑOR BARBIER DE LA SERRE RENÉ PAUL
 NACIDO EL 3 DE JULIO DE 1940 EN LANCIEUX 22770 - FRANCIA
 NACIONALIDAD FRANCESA
 26, RUE BARBET DE JOUY 75007 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑORA MOREAU DE BONREPOS
 BAINVILLE BERNADETTE CLEMENCE
 NACIDO EL 17 DE ENERO DE 1951 EN WASHINGTON
 AMERICA
 NACIONALIDAD FRANCESA
 26, RUE DE FRANQUEVILLE 75116 PARIS

COPIA DE LA ACTA DE CONSTITUCIÓN
 DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
 S.A. DE SANTAFE DE BOGOTÁ
 HAGO CONSTAR
 QUE LA COPIA QUE HE TENIDO A LA VISTA
 AUTÉNTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
 SANTAFE DE BOGOTÁ, 25 MAYO 2000
 PABLO MENDEZ BARAJAS

COPIA DE LA ACTA DE CONSTITUCIÓN
 DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
 S.A. DE SANTAFE DE BOGOTÁ
 HAGO CONSTAR
 QUE LA COPIA QUE HE TENIDO A LA VISTA
 AUTÉNTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
 SANTAFE DE BOGOTÁ, 14 JUL 1999
 JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
 NOTARIO

13

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCIA 0000187923 33
CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

ADMINISTRADOR - SEÑOR CASTRES SAINT MARTIN PIERRE HENRI JOSEPH GUY
NACIDO EL 12 DE ABRIL DE 1936 EN BOULOGNE BILLANCOURT 92100 -
FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
11, RUE DE PORTO RICHE 92190 MEUDON

ADMINISTRADOR - ELF AQUITAINE - SA
TOUR ELF - 2, PLACE DE LA COUPOLE LA DEFENSE 6 - 92400 COURBEVOIE
NO. R.C.S. NANTERRE B552120784
REPRESENTADA POR
SEÑOR LEON JEAN PAUL EMMANUEL
NACIDO EL 27 DE JULIO DE 1937 EN PARIS 75016 SECTOR 16 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
10, BIS AVENUE DES Gobelins 75005 PARIS

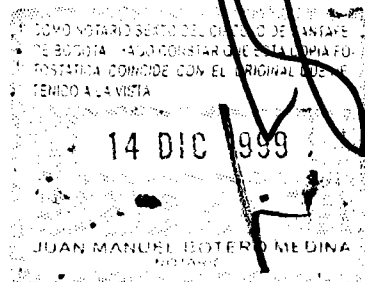
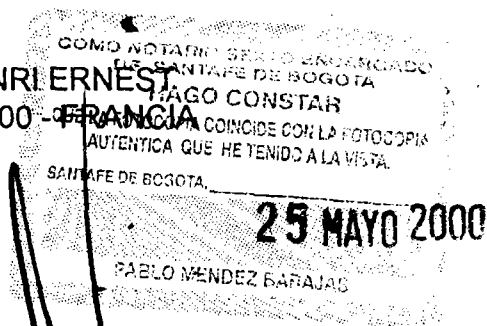
ADMINISTRADOR - SEÑOR DE GENNES PIERRE GILLES ROBERT YVES
NACIDO EL 24 DE OCTUBRE DE 1932 EN PARIS 75016 - SECTOR 16 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
10, RUE VAUQUELIN 75005 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR JAFFRE PHILIPPE SERGE YVES
NACIDO EL 2 DE MARZO DE 1945 EN CHARENTON LE PONT 94220 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
9, RUE DE VALOIS 75001 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR JOLY PIERRE ALBERT
NACIDO EL 2 DE ENERO DE 1930 EN PARIS 75009 - SECTOR 9 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
27, RUE CHAUVEAU 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRADOR - SEÑOR OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
NACIDO EL 17 DE MARZO DE 1946 EN WALLASEY REINO UNIDO
NACIONALIDAD REINO UNIDO
14, RUE ROYALE 75008 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR WEYMULLER STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
NACIDO EL 5 DE SEPTIEMBRE DE 1948 EN MULHOUSE 68100 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
12, RUE PAUL VALERY 75116 PARIS



REVISOR FISCAL TITULAR - ERNST ET YOUNG AUDIT SA
TOUR MANHATTAN CEDEX 21 92095 PARIS LA DEFENSE CEDEX

REVISOR FISCAL TITULAR - BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11, RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
No. RCS PARIS B672006483

REVISOR FISCAL SUPLENTE - SEÑOR PERRIN BRUNO
NACIDO EL 3 DE DICIEMBRE DE 1955, EN NUEVA YORK - ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
NACIONALIDAD FRANCESA
100, RUE RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

REVISOR FISCAL SUPLENTE - SEÑOR DENIZEAU JACQUES
NACIDO EL 23 DE OCTUBRE DE 1949 EN ANGERS - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
11, RUE MARGUERITTE 75017 PARIS

INFORMACIÓN RELATIVA A LA ACTIVIDAD COMERCIAL:

ORIGEN DE LA SOCIEDAD:

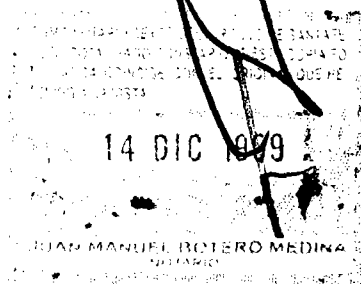
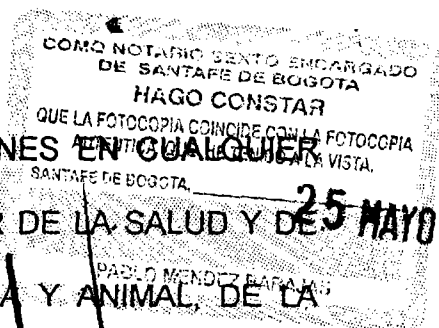
DICHA SOCIEDAD YA CONSTITUIDA TRASLADA SU SEDE DEL 2, PLACE DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE A PARTIR DEL 18 DE DICIEMBRE DE 1998
ANTIGUO NO. DE R.C.S. 94B02598

ORIGEN DEL FONDO

CREACION DE UN FONDO DE COMERCIO

ACTIVIDAD:

ACTIVIDAD DE TOMAS DE INTERESES Y PARTICIPACIONES EN CUALQUIER EMPRESA O COMPAÑIA ESPECIALMENTE EN EL SECTOR DE LA SALUD Y DE LA QUÍMICA ELABORADA, DE LA TERAPEÚTICA HUMANA Y ANIMAL, DE LA NUTRICIÓN Y BIOINDUSTRIAS.



45

DIRECCION DEL ESTABLECIMIENTO PRINCIPAL

174, AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS

FECHA DE INICIO DE EXPLOTACIÓN

11 DE MAYO DE 1994

MODO DE EXPLOTACIÓN

EXPLOTACIÓN DIRECTA

OBSERVACIONES

FECHA: 11 DE ENERO DE 1999.

NUMERO DE LA OBSERVACIÓN: 81033

LA SOCIEDAD NO CONSERVA NINGUNA ACTIVIDAD EN SU ANTIGUA SEDE.

FECHA: 16 DE JUNIO DE 1999

NUMERO DE LA OBSERVACIÓN: 16154

SOCIEDAD QUE PARTICIPÓ EN LA OPERACIÓN DE FUSIÓN: DENOMINACIÓN:

SANOFI; FORMA JURÍDICA: SOCIEDAD ANÓNIMA; SEDE SOCIAL: 174 AVENUE

DE FRANCE 75013 PARIS; R.C.S. 732 059 332 R.C.S. PARIS

FECHA: 29 DE JUNIO DE 1999

NUMERO DE LA OBSERVACIÓN: 18854

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTA FE DE BOGOTÁ
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTÉNTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTA FE DE BOGOTÁ. 25 MAYO 2000
CARLO MENDEZ SANCHEZ

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTA FE DE BOGOTÁ
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTÉNTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTA FE DE BOGOTÁ. 14 DIC 1999
JUAN MANUEL NOTERO MEDINA

46

SOCIEDAD QUE PARTICIPÓ EN LA OPERACIÓN DE FUSIÓN: DENOMINACIÓN:
SYNTHELABO; FORMA JURÍDICA: SOCIEDAD ANÓNIMA; SEDE SOCIAL: 22
AVENUE GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON; R.C.S. NANTERRE B 572 140
945.

CERTIFICADO DADO EN PARIS EL 7 DE JULIO DE 1999 EN 4 PÁGINAS.

FIRMA ILEGIBLE DEL SECRETARIO DEL TRIBUNAL.

DERECHOS DE SECRETARIADO (DECRETO 86.1098 DEL 10 DE OCTUBRE DE 1986):

SIN IMPUESTOS : 13.20 F.

IVA: 20.60% 2.72.F. O SEA IMPUESTOS INCLUIDOS : 15.92 F.

=====

CUALQUIER REPRODUCCION DEL PRESENTE CERTIFICADO, AÚN CERTIFICADA NO
TIENE VALIDEZ ALGUNA.

=====

CERTIFICADO DADO EN PAPEL SELLADO DEL SECRETARIADO DE TRIBUNAL DE
COMERCIO - REPUBLICA FRANCESA.

===== FIN DEL CERTIFICADO =====

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTA FE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTA FE DE BOGOTA, 25 MAYO 2000
PABLO MENDEZ BARRALES

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL RUTEN MEDINA

47

SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1, QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

ANEXO 1

LISTA DE LOS ESTABLECIMIENTOS DENTRO DE LA INCUMBENCIA
DEL SECRETARIADO

MATRICULA EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

CON FECHA DEL 18 DE MAYO DE 1994

NUMERO DEL REGISTRO DEL COMERCIO

R.C.S.: PARIS (1999B00375)

32/34 RUE MARBOEUF 75008 PARIS

ACTIVIDAD: EJERCICIO DE CUALQUIER ACTIVIDAD DE ASESORIA Y GESTION
EN EL SECTOR DE LA SALUD Y PRODUCTOS COSMETICOS.

INICIO DE EXPLOTACION: 18 DE MAYO DE 1999

ORIGEN DEL FONDO DE COMERCIO: ADQUIRIDO MEDIANTE FUSION

ANTIGUO PROPIETARIO: SANOFI

NO. R.C.S. B732059332

MODO DE EXPLOTACION: EXPLOTACION DIRECTA

ANEXO DADO EN PARIS EL 7 DE JULIO DE 1999 EN 1 PAGINA

FIRMA ILEGIBLE DEL SECRETARIO DEL TRIBUNAL

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTIAGO DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTIAGO DE BOGOTA, 25 MAYO 2000
PABLO ANDRÉS BARRERA

===== FIN DEL ANEXO DADO EN 1 PAGINA =====

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTIAGO DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE
HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1, QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

ANEXO 2

LISTA DE LOS ESTABLECIMIENTOS FUERA DE LA INCUMBENCIA
DEL SECRETARIADO

MATRICULA EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

CON FECHA DEL 18 DE MAYO DE 1994

NUMERO DE REGISTRO DEL COMERCIO

R.C.S.: PARIS (1999B00375)

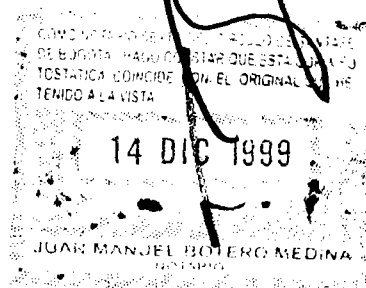
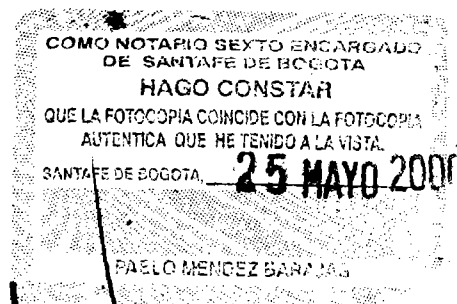
9201 NANTERRE

NÚMERO DE GESTIÓN 99B03037

ANEXO DADO EN PARIS EL 7 DE JULIO DE 1999 EN UNA PAGINA.

FIRMA DEL SECRETARIO DEL TRIBUNAL

===== FIN DEL ANEXO DADO EN 1 PÁGINA =====



47

n tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente
ción se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por
ón. Firmado (ilegible): Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY.
o del Ministerio de Relaciones Exteriores del 12 de Agosto de 1999, bajo el No.044269
ica Francesa 010.

AÑOL. Legalización de la firma de Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY por el Consulado
de Colombia en Paris, el 20 de Septiembre de 1999 bajo el No.3864. Pagado el
de timbre por valor de veintidós dólares (U.S.\$22.00). Sello del Consulado General
mbia en Paris. Sello y firma del Cónsul General de Colombia, Alejandro Borda Rojas.

ción de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores
á No. 198047 del 7 de Octubre de 1999. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

cción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para
ción y a la cual me remito.

ficial No.235/99.
n-Jacques Turpin.
tá, D.C., 8 de Octubre de 1999.

235/99

Traducción Oficial No. 235/99
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCO - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2080/91

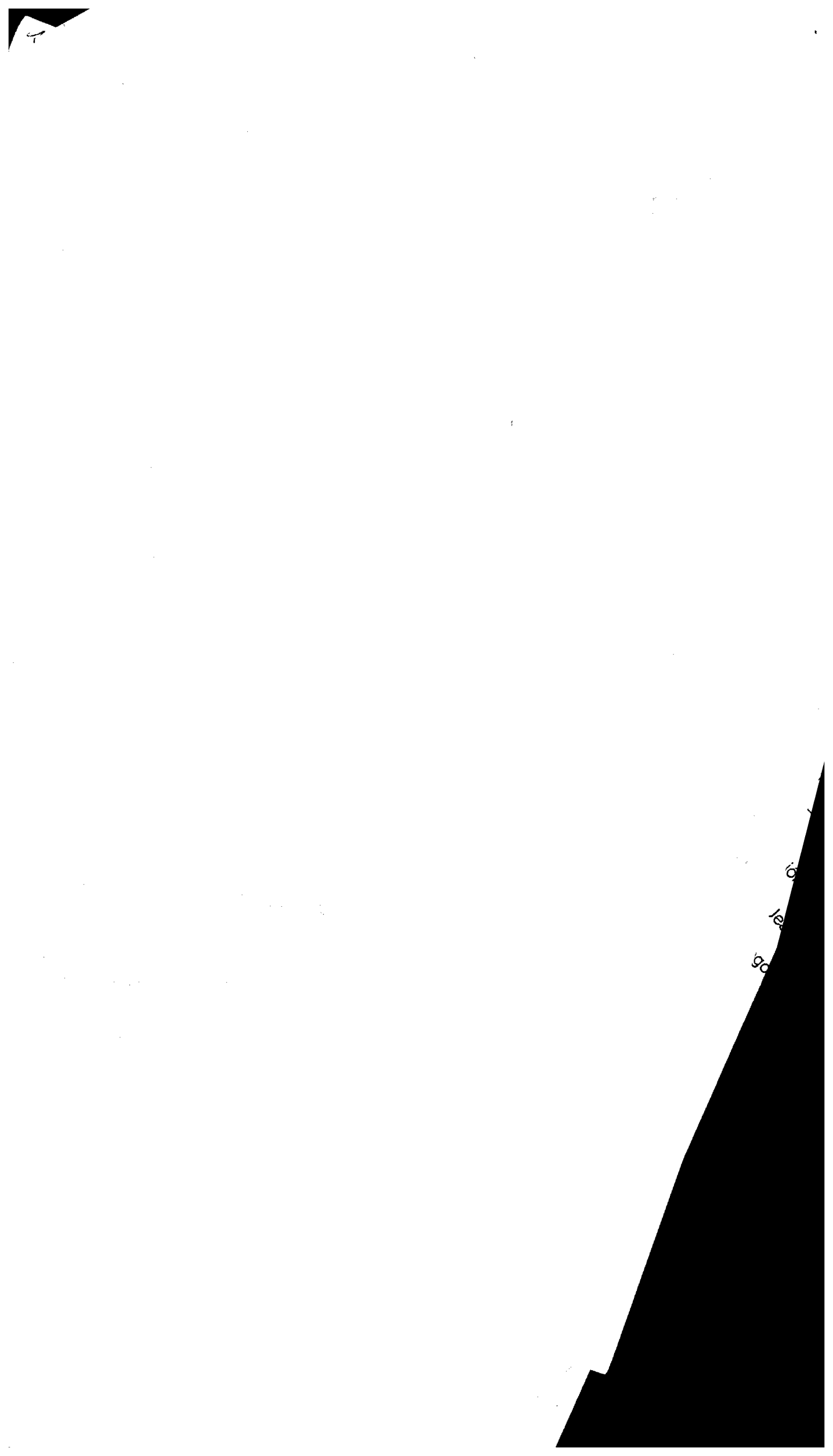
NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTÉNTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.

SANTAFÉ DE BOGOTÁ
25 MAYO 2000
PABLO MENDEZ BARRAL

9

14 DIC 1999

JEAN MANUEL BOLÍERO MEDINA
NOTARIO



GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923/

33

281

EXTRAIT KBIS

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.G.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)
EXTRAIT AU : 06 JUILLET 1999

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

RAISON SOCIALE (DENOMINATION) - SIGLE
SANOFI-SYNTHELABO

FORME JURIDIQUE : SOCIETE ANONYME
AU CAPITAL DE 1.461.174.016 EUR

ADRESSE DU SIEGE :
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DUREE DE LA SOCIETE : JUSQU'AU 18 MAI 2093
DATE D'ARRETE DES COMPTES LE 31 DECEMBRE

CONSTITUTION :
DEPOT DE L'ACTE : LE 17 MAI 1994 NUMERO 011745 AU GREFFE DU
TRIBUNAL DE COMMERCE DE NANTERRE
PUBLICATION : JOURNAL LA GAZETTE DU PALAIS DU 12 MAI 1994

TRANSFERT DE NANTERRE

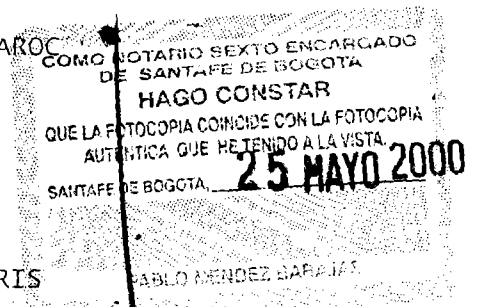
DEPOT D'ACTE AU GREFFE DE PARIS LE 11 JANVIER 1999 NUMERO 000450
PUBLICATION AU GREFFE DU NOUVEAU SIEGE : JOURNAL LE PUBLICATEUR
LEGAL DU 24 DECEMBRE 1998

ADMINISTRATION

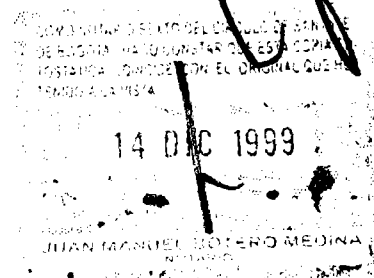
PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION MONSIEUR DEHECQ JEAN-FRANCOIS
NE(E) LE 01 JANVIER 1940 COMMUNE DE NAISSANCE NANTES 44000 PAYS
FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
28 R ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

DIRECTEUR GENERAL ET ADMINISTRATEUR MONSIEUR GUERIN HERVE BERNARD
LUCIEN
NE(E) LE 04 JUILLET 1941 COMMUNE DE NAISSANCE RABAT PAYS MAROC
NATIONALITE FRANCAISE
17 AV DE MADRID 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR L'OREAL
14 R ROYALE 75008 PARIS
NO RCS PARIS B632012100
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR CHOURAQUI GERARD GEORGES NE(E) LE 07 06 1932 A PARIS



PAGE 01



75015 ARRONDISSEMENT 15 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
DEMEURANT 58 BOULEVARD DU GENERAL LECLERC 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR BARBIER DE LA SERRE RENE PAUL
NE(E) LE 03 JUILLET 1940 COMMUNE DE NAISSANCE LANCIEUX 22770 PAYS
FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
26 R BARBET DE JOUY 75007 PARIS

ADMINISTRATEUR MADAME MOREAU DE BONREPOS EPOUSE BAINVILLE BERNADETTE
CLEMENCE
NE(E) LE 17 JANVIER 1951 COMMUNE DE NAISSANCE WASHINGTON PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE NATIONALITE FRANCAISE
26 R DE FRANQUEVILLE 75116 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR CASTRES SAINT MARTIN PIERRE HENRI JOSEPH GUY
NE(E) LE 12 AVRIL 1936 COMMUNE DE NAISSANCE BOULOGNE BILLANCOURT
92100 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
11 R DE PORTO RICHE 92190 MEUDON

ADMINISTRATEUR ELF AQUITAINE - SA
TOUR ELF - 2 PCE DE LA COUPOLE LA DEFENSE 6 92400 COURBEVOIE
NO RCS NANTERRE B552120784
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR LEON JEAN PAUL EMMANUEL NE(E) LE 27 07 1937 A PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE DEMEURANT 10
BIS AVENUE DES GOBELINS 75005 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR DE GENNES PIERRE GILLES ROBERT YVES
NE(E) LE 24 OCTOBRE 1932 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
10 R VAUQUELIN 75005 PARIS

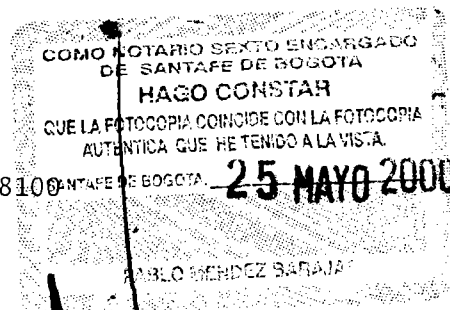
ADMINISTRATEUR MONSIEUR JAFFRE PHILIPPE SERGE YVES
NE(E) LE 02 MARS 1945 COMMUNE DE NAISSANCE CHARENTON LE PONT 94220
PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
9 R DE VALOIS 75001 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR JOLY PIERRE ALBERT
NE(E) LE 02 JANVIER 1930 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75009
ARRONDISSEMENT 09 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
27 R CHAUVEAU 92200 NEUILLY SUR SEINE

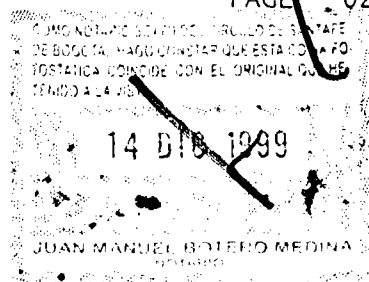
ADMINISTRATEUR MONSIEUR OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
NE(E) LE 17 MARS 1946 COMMUNE DE NAISSANCE WALLASEY PAYS
ROYAUME-UNI NATIONALITE ROYAUME UNI
14 R ROYALE 75008 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR WEYMULLER STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
NE(E) LE 05 SEPTEMBRE 1948 COMMUNE DE NAISSANCE MULHOUSE 68100
PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
12 R PAUL VALERY 75116 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE ERNST ET YOUNG AUDIT SA
TOUR MANHATTAN CEDEX 21 92095 PARIS LA DEFENSE CEDEX



PAGE 02



COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11 RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
NO RCS PARIS B672006483

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR PERRIN BRUNO
NE(E) LE 03 DECEMBRE 1955 COMMUNE DE NAISSANCE NEW YORK PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE NATIONALITE FRANCAISE
100 R RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR DENIZEAU JACQUES
NE(E) LE 23 OCTOBRE 1949 COMMUNE DE NAISSANCE ANGERS PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
11 R MARGUERITTE 75017 PARIS

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE :

ORIGINE DE LA SOCIETE : CETTE SOCIETE ,DEJA CONSTITUEE, TRANSFERE
SON SIEGE DE 2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE
A COMPTER DU 18 DECEMBRE 1998 ANCIEN N° RCS 94802598

ORIGINE DU FONDS : CREATION D'UN FONDS DE COMMERCE

ACTIVITE : ACTIVITE DE PRISES D'INTERETS ET DE PARTICIPATIONS DANS
TOUTES ENTREPRISES OU SOCIETES NOTAMMENT DES SECTEURS DE LA SANTE
ET DE LA CHIMIE FINE, DE LA THERAPEUTIQUE HUMAINE ET ANIMALE, DE
LA NUTRITION ET DES BIOS INDUSTRIES -

ADRESSE DU PRINCIPAL ETABLISSEMENT : 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DEBUT D'EXPLOITATION LE 11 MAI 1994

MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

OBSERVATIONS

DATE : 11 JANVIER 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 81033

LA SOCIETE NE CONSERVE AUCUNE ACTIVITE A SON ANCIEN SIEGE

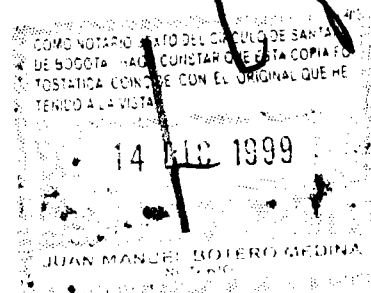
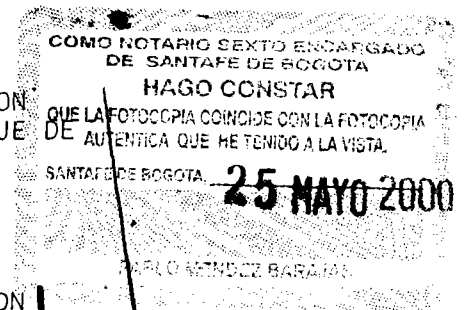
DATE : 16 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 16154

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION
SANOFI FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 174 AVENUE
FRANCE 75013 PARIS RCS 732 059 332 RCS PARIS

DATE : 29 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 18854

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION
SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 22 AVENUE
GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON RCS NANTERRE : B 572 140 945

PAGE 03



EXTRAIT DELIVRE A PARIS

LE 07 JUILLET 1999 SUR 04

PAGES.

LE GREFFIER ,

DROITS DE GREFFE (DECRET 86.1098 DU 10 OCTOBRE 1986) : H.T 13,20 F

T.V.A. 20,60% : 2,72 F -SOIT TTC 15,92 F
TOUTE REPRODUCTION MEME CERTIFIEE CONFORME, DU PRESENT EXTRAIT, EST SANS VALEUR.

===== FIN DE L'EXTRAIT (SAUF ANNEXE) =====

PAGE 04

Traducción Oficial No. 235/99
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

Le Ministre des Affaires Etrangères
certifie que le présent acte public
est établi dans les formes prévues
par la loi française.
Pour le Ministre et par délégation.



Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY

CONSULADO DE COLOMBIA

7 0 SEP. 1999

Nº 3864

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA

que el señor **SAINT-ELIE TOLASSY**
quien autoriza el presente documento, ejerce legalmente
en la fecha allí expresada, las funciones de Delegado del
Ministerio Relaciones Exteriores y que la firma y sello que
en el documento aparecen como suyos son los que ~~les~~ **le**
acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el
contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
ALOR US \$ 22



ALEJANDRO BORDA ROJAS
Cónsul General de Colombia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
1999047
COMO NOTARIO SECCION ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA. 25 MAYO 2000

HO SE ACTUO
RESOLUCION DE TEXTO
1999 OCT-7
12:02

14 DIC 1999

JUAN MANUEL GUTIERREZ MECINA

54
GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

A N N E X E - 1

LISTE DES ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

EN DATE DU : 18 MAI 1994

NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS (1999B00375)

32/34 R MARBEUF 75008 PARIS

ACTIVITE : EXERCICE DE TOUTE ACTIVITES DE CONSEIL ET DE GESTION DANS
LE SECTEUR DE LA SANTE ET DES COSMETIQUES

DEBUT D'EXPLOITATION : 18 MAI 1999

ORIGINE DU FONDS DE COMMERCE : ACQUIS PAR FUSION

ANCIEN PROPRIETAIRE : SANOFI

NO RCS B732059332

MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

ANNEXE DELIVREE A PARIS

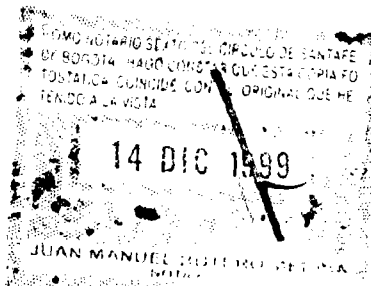
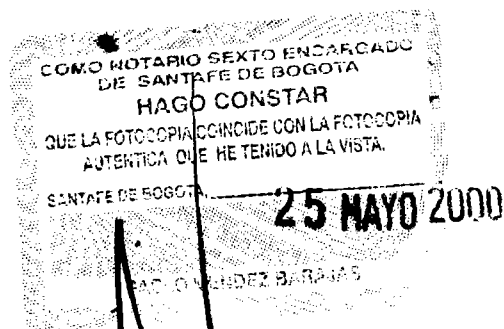
LE 07 JUILLET 1999 SUR 01 PAGE.

LE GREFFIER ,



===== FIN DE L'ANNEXE =====

ANNEXE PAGE 01



55
GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

A N N E X E - 2

LISTE DES ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

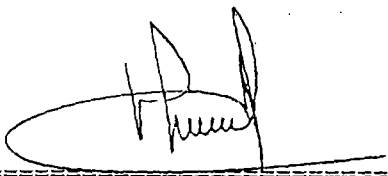
IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS (1999B00375)

9201 NANTERRE
NUMERO DE GESTION 99B03037

ANNEXE DELIVREE A PARIS

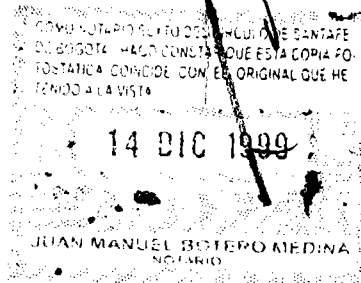
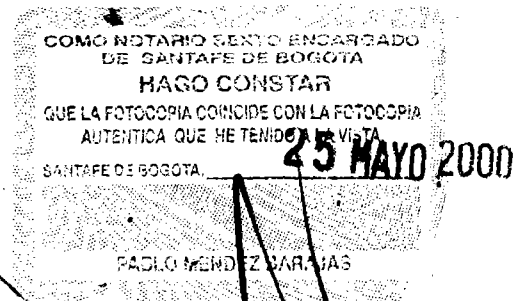
LE 07 JUILLET 1999 SUR 01 PAGE.

LE GREFFIER ,



FIN DE L'ANNEXE

ANNEXE PAGE 01



TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD
FRANCESA
N° 99 05497
DE FECHA 30-04-1999

X

Ese documento indica siempre que la composición puede

57

REPUBLICA FRANCESA

INPI - INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD - CERTIFICADO DE ADICION

COPIA OFICIAL

El Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial certifica que el documento anexo es la copia certificada auténtica de una solicitud de título de propiedad industrial depositado en dicho Instituto.

Dado en Paris, el 8 de Marzo del año 2000.

Por el Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

El Jefe de División. Firma ilegible de Martine Planche.

Instituto Nacional de la Propiedad Industrial
Establecimiento Público Nacional creado por la ley No.51-444
del 19 de abril de 1951.
Sede: 26 bis, rue de Saint-Petersbourg, 75800 Paris Cedex 08
Tel: (1) 53 04 53 04 - Fax: (1) 42 93 59 30

18, 287-298, demuestra la incompatibilidad entre la aspirina y otros principios activos sólidos. La confirmación experimental de esos modelos ha sido demostrada utilizando ácido acetilsalicílico y maleato de mepiramina. La adición de maleato de mepiramina a la aspirina disminuye su punto de fusión, y tiene como consecuencia un efecto sobre la velocidad de descomposición de la aspirina en esa mezcla. Por lo tanto se ha comprobado que una disminución del punto de fusión, conduce a la degradación de los principios activos en ese tipo de asociación.

Por lo tanto, todos esos inconvenientes bien conocidos por el hombre de oficio lo habrían llevado a no realizar una asociación entre la aspirina y una sal de base como el hidrogenosulfato de clopidogrel en un mismo comprimido o una misma cápsula blanda o en un mismo sobre.

De manera absolutamente inesperada y sorprendente, ha sido posible de acuerdo con la invención, realizar una composición farmacéutica que se presenta en una forma galénica unitaria que contiene aspirina en asociación con otro principio activo constituido por una sal de base, más precisamente, hidrogenosulfato de clopidogrel empleando diferentes procedimientos de fabricación y diferentes técnicas bien conocidas por el hombre del arte.

Por lo tanto, los comprimidos conformes a la invención, pueden obtenerse por diferentes procedimientos de fabricación como por ejemplo:

- el procedimiento por compresión directa, en el cual se mezclan los principios activos y los excipientes seleccionados. La mezcla obtenida se tamiza (calibrada) sobre una rejilla de abertura de malla previamente definida, con el objeto de homogeneizar los tamaños de partículas de los constituyentes. Se efectúa una nueva mezcla para asegurar una correcta homogeneidad de los principios activos. Se agregan y mezclan excipientes específicos (ejemplo: un agente de deslizamiento) así como un lubricante. Entonces se comprime la mezcla final obtenida.
- el procedimiento con granulación previa, en el cual la granulación consiste en amalgamar y densificar los principios activos y los excipientes seleccionados (constituyentes de fase interna), con el objeto de obtener luego de la calibración sobre una rejilla determinada, un grano constituido por partículas homogéneas en tenor de principios activos, apto para la compresión, después de la adición de los excipientes específicos (que constituyen la fase externa). La granulación permite mejorar las características reológicas de la mezcla a comprimir y las

características físicas de los comprimidos, en particular en el caso de dosis elevadas de principios activos. Durante la asociación de dos principios activos en un mismo comprimido, es posible de acuerdo con los casos, incorporar uno de ellos en la fase externa.

Habitualmente se emplean tres procedimientos con granulación: la granulación por vía húmeda, la granulación por vía seca (compactación) y la granulación "hot melt".

La granulación por vía seca (compactación) consiste en proceder de manera tal, que los principios activos y los excipientes seleccionados se mezclen, calibren, luego se mezclen nuevamente. Se fuerza la mezcla entre dos cilindros móviles, de sentido de rotación opuesto, con el objeto de obtener de acuerdo con las fuerzas ejercidas, blísteres de resistencias mecánicas determinadas. Esos blísteres se calibran. Los excipientes específicos se agregan y se comprime la mezcla final.

Se describe a continuación un ejemplo de procedimiento "hot melt" en granulador de lecho de aire fluidificado.

Los principios activos y los excipientes seleccionados, a excepción del excipiente fusible, se calibran, luego transfieren a un granulador de lecho de aire fluidificado. El conjunto, se mezcla por fluidificación con aporte de aire caliente, hasta una temperatura de la mezcla ligeramente inferior a la del

punto de fusión del excipiente de granulación. Entonces se pulveriza el excipiente fundido sobre la mezcla fluidificada. Se disminuye la temperatura del aire de fluidificación. Se calibra el grano obtenido. Se agregan los excipientes específicos y se comprime la mezcla final.

Las cápsulas y los sobres de dosis se preparan de acuerdo con las técnicas bien conocidas por el hombre del arte.

Las composiciones farmacéuticas conformes a la invención, se utilizan para el tratamiento de una patología inducida por la agregación plaquetaria que incluye el ángor estable o inestable, los trastornos del sistema cardiovascular y cerebrovascular como los trastornos tromboembólicos asociados a la aterosclerosis y a la diabetes tales como la angina inestable, el ataque cerebral, la restenosis luego de una angioplastia, la endarterectomía o la fijación de una prótesis endovascular metálica o los trastornos tromboembólicos asociados a la retrombosis luego de una trombólisis, al infarto, a la demencia de origen isquémico, a las enfermedades arteriales periféricas, a la hemodiálisis, a las fibrilaciones auriculares o también durante la utilización de prótesis vasculares, de by-pass aortocoronarios, o también durante la radioterapia para reducir los efectos secundarios de esta.

Las composiciones farmacéuticas conformes a la invención sirven para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las patologías antes mencionadas y permiten el tratamiento de esas patologías.

En las composiciones farmacéuticas conformes a la invención, el hidrogenosulfato de clopidogrel y la aspirina están presentes en una relación molar hidrogenosulfato de clopidogrel/ácido acetilsalicílico comprendida entre 2,5 y 11,5, preferentemente entre 5 y 9.

Se administra en el hombre de 1 a 500 mg por día de hidrogenosulfato de clopidogrel y de 1 a 500 mg por día de aspirina, estando las dosis expresadas en cantidad equivalente de clopidogrel en forma libre.

Se administra preferentemente 97,875 mg de hidrogenosulfato de clopidogrel y 75 a 325 mg de aspirina.

Particularmente, se prefieren las composiciones que contienen 97,875 mg de hidrogenosulfato de clopidogrel y 75 mg de aspirina.

También se prefieren las composiciones que contienen 97,875 mg de hidrogenosulfato de clopidogrel y 375 mg de aspirina.

EJEMPLO 1

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 75 mg de aspirina

Ejemplo: procedimiento de granulación por compactación

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Aspirina	75
Almidón de maíz pregelatinizado	30
Sílice coloidal anhidra	2
Lactosa β anhidra	324,625
Celulosa microcristalina (90 μ m)	30
Hidroxipropilcelulosa ligeramente substituida	30
Aceite de ricino hidrogenado	10,5
Total	600

- se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2 g de sílice coloidal anhidra
- se agregan a a) 30 g de almidón de maíz pregelatinizado y 74,6 g de lactosa anhidra y se mezclan
- se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente

- d) se compacta la mezcla, luego se calibra a 1,000 mm de abertura de malla
- e) se mezcla con el grano calibrado, 75 g de aspirina, 250 g de lactosa anhidra, 30 g de celulosa microcristalina y 30 g de hidroxipropilcelulosa ligeramente substituida
- f) se agrega antes de la mezcla final 10,5 g de aceite de ricino hidrogenado
- g) se comprime la mezcla final con la masa unitaria teórica de 600 mg
- * la lactosa β anhidra puede ser reemplazada por una cantidad equivalente de manitol.

EJEMPLO 2

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 200 mg de aspirina

Ejemplo: procedimiento de granulaci3n por compactaci3n

F3rmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Aspirina	200
Almid3n de ma3z pregelatinizado	30
S3lice coloidal anhidra	2

70

Lactosa β anhidra	199,625
Celulosa microcristalina (90 μ m)	30
Hidroxipropilcelulosa ligeramente substituida	30
Aceite de ricino hidrogenado	10,5
Total	600

- a) se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2 g de sílice coloidal anhidra
- b) se agregan a a) 30 g de almidón de maíz pregelatinizado y 74,6 g de lactosa anhidra y se mezclan
- c) se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente
- d) se compacta la mezcla, luego se calibra a 1,000 mm de abertura de malla
- e) se mezcla con el grano calibrado, 200 g de aspirina, 125 g de lactosa anhidra, 30 g de celulosa microcristalina y 30 g de hidroxipropilcelulosa ligeramente substituida
- f) se agrega antes de la mezcla final 10,5 g de aceite de ricino hidrogenado
- g) se comprime la mezcla final con la masa unitaria teórica de 600 mg
- * la lactosa β anhidra puede ser reemplazada por una cantidad equivalente de manitol.

EJEMPLO 3

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 325 mg de aspirina

Ejemplo: procedimiento de granulación por compactación

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Aspirina	325
Almidón de maíz pregelatinizado	30
Sílice coloidal anhidra	2
Lactosa β anhidra	74,625
Celulosa microcristalina (90 μ m)	30
Hidroxipropilcelulosa ligeramente substituida	30
Aceite de ricino hidrogenado	10,5
Total	600

- a) se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2 g de sílice coloidal anhidra
- b) se agrega a a) 30 g de almidón de maíz pregelatinizado y 74,6 g de lactosa anhidra y se mezclan
- c) se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente

72

- d) se compacta la mezcla, luego se calibra a 1,000 mm de abertura de malla
- e) se mezclan con el grano calibrado 325 g de aspirina, 30 g de celulosa microcristalina y 30 g de hidroxipropilcelulosa ligeramente substituida
- f) se agrega antes de la mezcla final 10,5 g de aceite de ricino hidrogenado
- g) se comprime la mezcla final con la masa unitaria teórica de 600 mg
- * la lactosa β anhidra puede ser reemplazada por una cantidad equivalente de manitol.

EJEMPLO 4

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 75 mg de aspirina

Ejemplo: procedimiento por compresión directa

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Aspirina	75
Almidón de maíz	30
Sílice coloidal anhidra	2
Manitol 300 DC	324,625

Celulosa microcristalina (90 μ m)	60
Aceite de ricino hidrogenado	10,5
Total	600

- a) se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2 g de sílice coloidal anhidra
- b) se agrega a a) 75 g de aspirina, 30 g de almidón de maíz, 324,6 g de manitol y 60 g de celulosa microcristalina y se mezclan
- c) se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente
- d) se agrega a c) antes de la mezcla final 10,5 g de aceite de ricino hidrogenado,
- e) se comprime la mezcla final con la masa unitaria teórica de 600 mg
- * el manitol puede ser reemplazado por una cantidad equivalente de lactosa β anhidra.

EJEMPLO 5

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 325 mg de aspirina

Ejemplo: procedimiento por compresión directa

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato	97,875

24

(correspondiente a 75 mg de base)	
Aspirina	325
Almidón de maíz	30
Sílice coloidal anhidra	2
Manitol 300 DC	124,625
Celulosa microcristalina (90 μ m)	30
Aceite de ricino hidrogenado	10,5
Total	650

- a) se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2 g de sílice coloidal anhidra
- b) se agrega a a) 325 g de aspirina, 30 g de almidón de maíz, 124,6 g de manitol y 60 g de celulosa microcristalina, y se mezcla
- c) se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente
- d) se agrega a c) antes de la mezcla final, 10,5 g de aceite de ricino hidrogenado
- e) se comprime la mezcla final con la masa unitaria teórica de 650 mg
- * El manitol puede ser reemplazado por una cantidad equivalente de lactosa β anhidra.

EJEMPLO 6

Cápsula blanda que contiene 75 mg de clopidogrel base y 75 mg de aspirina

Ejemplo: procedimiento por simple mezcla

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Aspirina	75
Almidón de maíz pregelatinizado	50
Sílice coloidal anhidra	2,5
Manitol 300 DC	265,875
Aceite de ricino hidrogenado	8,75
Total	500

- a) se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2,5 g de sílice coloidal anhidra
 - b) se agrega a a) 75 g de aspirina, 50 g de almidón de maíz pregelatinizado y 265,9 g de manitol y se mezclan
 - c) se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente
 - d) se agrega a c) antes de la mezcla final, 8,75 g de aceite de ricino hidrogenado
 - e) la mezcla final se reparte en cápsulas blandas con la masa unitaria teórica de 500 mg
- * el manitol puede ser reemplazado por una cantidad equivalente de lactosa β anhidra.

EJEMPLO 7

Cápsula blanda que contiene 75 mg de clopidogrel base y 325 mg de aspirina

Ejemplo: procedimiento por simple mezcla

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Aspirina	325
Almidón de maíz pregelatinizado	50
Sílice coloidal anhidra	2,5
Manitol 300 DC	15,875
Aceite de ricino hidrogenado	8,75
Total	500

- a) se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2,5 g de sílice coloidal anhidra
- b) se agrega a a) 325 g de aspirina, 50 g de almidón de maíz pregelatinizado y 15,9 g de manitol y se mezclan
- c) se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente
- d) se agrega a c) antes de la mezcla final, 8,75 g de aceite de ricino hidrogenado

77

e) la mezcla final se reparte en cápsulas blandas con la masa unitaria teórica de 500 mg

* el manitol puede ser reemplazado por una cantidad equivalente de lactosa β anhidra.

EJEMPLO 8

Sobre que contiene 75 mg de clopidogrel base y 75 mg de aspirina

Ejemplo: procedimiento por simple mezcla

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Aspirina	75
Sílice coloidal anhidra	2,5
Manitol 300 DC	824,625
Total	1000

a) se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2,5 g de sílice coloidal anhidra

b) se agrega a a) 75 g de aspirina y 824,6 g de manitol y se mezclan

c) se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente

d) la mezcla se reparte en sobres con la masa teórica de 1 g

* puede agregarse a la mezcla un aromatizante pulverulento.

EJEMPLO 9

Sobre que contiene 75 mg de clopidogrel base y 325 mg de aspirina

Ejemplo: procedimiento por simple mezcla

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Aspirina	325
Sílice coloidal anhidra	2,5
Manitol	574,625
Total	500

a) se mezclan 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato con 2,5 g de sílice coloidal anhidra

b) se agrega a a) 325 g de aspirina y 574,6 g de manitol y se mezclan

c) se calibra la mezcla b) luego se mezcla nuevamente

d) la mezcla se reparte en sobres con la masa unitaria teórica de 1 g.

79

* puede agregarse a la mezcla un aromatizante pulverulento.

EJEMPLO 10

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 75 mg de aspirina

Ejemplo: procedimiento de granulación "hot melt"

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Aspirina	75
Macrogol 6000	97,5
Almidón de maíz	32,5
Sílice coloidal anhidra	2
Manitol	273,625
Celulosa microcristalina (50 μ m)	65
Aceite de ricino hidrogenado	6,5
Total	650

- se mezclan previa calibración 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato, 97,5 g de Macrogol 6000, 32,5 g de almidón de maíz y 273,6 g de manitol,
- la temperatura de la mezcla se lleva a 65°C, en cubeta con termostato, bajo agitación lenta



- c) se procede a la granulación de la mezcla bajo agitación rápida, se enfría hasta temperatura ambiente, luego se calibra
- d) se agrega al grano calibrado 75 g de aspirina, 2 g de sílice coloidal anhidra, 65 g de celulosa microcristalina y se mezcla
- e) se agrega a d) antes de la mezcla final, 6,5 g de aceite de ricino hidrogenado
- f) la mezcla final se comprime con la masa unitaria teórica de 650 mg

EJEMPLO 11

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 325 mg de aspirina

Ejemplo: procedimiento de granulación "hot melt"

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel hidrogenosulfato (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Aspirina	325
Macrogol 6000	97,5
Almidón de maíz	32,5
Sílice coloidal anhidra	2
Manitol	23,625

Celulosa microcristalina (50 μ m)	65
Aceite de ricino hidrogenado	6,5
Total	650

- a) se mezclan previa calibración 97,875 g de clopidogrel hidrogenosulfato, 97,5 g de Macrogol 6000, 32,5 g de almidón de maíz y 23,6 g de manitol,
- b) la temperatura de la mezcla se lleva a 65°C, en cubeta con termostato, bajo agitación lenta
- c) se procede a la granulación de la mezcla bajo agitación rápida, se enfría hasta temperatura ambiente, luego se calibra
- d) se agrega al grano calibrado 325 g de aspirina, 2 g de sílice coloidal anhidra, 65 g de celulosa microcristalina y se mezcla
- e) se agrega a d) antes de la mezcla final, 6,5 g de aceite de ricino hidrogenado
- f) la mezcla final se comprime con la masa unitaria teórica de 650 mg

EJEMPLO 12

Comprimido que contiene 75 mg de clopidogrel base y 75 mg de aspirina

Ejemplo: procedimiento por compresión directa

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel Forma 2 (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Aspirina	75,00
Emdex®	136,6055
Aceite de ricino hidrogenado	5,520
Total	315

EJEMPLO 13

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel Forma 2 (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Aspirina	75,00
Cellactose 80	121,875
Aceite de ricino hidrogenado	5,25
Total	300

Modo operatorio para los EJEMPLOS 12 y 13

La mezcla entre los principios activos y los diluyentes se lleva a cabo con mini-rhön durante 10 minutos.

Se agrega lubricante (Aceite de ricino hidrogenado) luego se mezcla con mini-rhön durante 5 minutos.

EJEMPLO 14

Comprimidos que contienen 75 mg de clopidogrel base y 75 mg de aspirina

Ejemplo: procedimiento por compresión directa

Fórmula unitaria

Constituyentes	Cantidad en mg
Clopidogrel Forma 2 (correspondiente a 75 mg de base)	97,875
Aspirina	75,00
Emdex®	10,00
Avicel PH 112	21,125
Pearlitol SD 200	24,00
Sílice coloidal anhidra	2,00
Aceite de ricino hidrogenado	4,20
Total	240

Modo operatorio:

Se mezclan los principios activos con los diluyentes con mini-rhön durante 10 minutos.

Se agrega sílice coloidal anhidra a la mezcla precedente, luego se tamiza a través de una rejilla de 0,315 mm de abertura de malla.

Se mezcla con mini-rhön durante 5 minutos.

85

REIVINDICACIÓN

1. Composición farmacéutica que se presenta en forma galénica unitaria administrable por vía oral y que contiene una asociación de principios activos de hidrogenosulfato de clopidogrel y de aspirina.
2. Composición farmacéutica que contiene una asociación de principios activos de acuerdo con la reivindicación 1, en asociación con un excipiente farmacéutico.
3. Composición farmacéutica que contiene una asociación de principios activos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada** porque el hidrogenosulfato de clopidogrel se utiliza en forma polimórfica 1.
4. Composición farmacéutica que contiene una asociación de principios activos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada** porque el hidrogenosulfato de clopidogrel se utiliza en forma polimórfica 2.
5. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4 en forma de comprimido.
6. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4 en forma de cápsula blanda.
7. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4 en forma de sobre de dosis.

8. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque el hidrogenosulfato de clopidogrel y la aspirina están presentes en una relación molar hidrogenosulfato clopidogrel/ácido acetilsalicílico comprendida entre 2,5 y 11,5.
9. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque el hidrogenosulfato de clopidogrel y la aspirina están presentes en una relación molar hidrogenosulfato clopidogrel/ácido acetilsalicílico comprendida entre 5 y 9.
10. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque el hidrogenosulfato de clopidogrel y la aspirina están presentes a razón de 97,875 mg de hidrogenosulfato de clopidogrel y de 75 mg de ácido acetilsalicílico.
11. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** porque el hidrogenosulfato de clopidogrel y la aspirina están presentes a razón de 97,875 mg de hidrogenosulfato de clopidogrel y de 375 mg de ácido acetilsalicílico.

87

12. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para el tratamiento de una patología inducida por la agregación plaquetaria que incluye el ángor estable o inestable, los trastornos del sistema cardiovascular y cerebrovascular como los trastornos tromboembólicos asociados a la aterosclerosis y a la diabetes tales como la angina inestable, el ataque cerebral, la restenosis luego de una angioplastia, la endarterectomía, o fijación de prótesis endovasculares metálicas o los trastornos tromboembólicos asociados a la retrombosis luego de una trombólisis, al infarto, a la demencia de origen isquémico, a las enfermedades arteriales periféricas, en la hemodiálisis, en las fibrilaciones auriculares o también durante la utilización de prótesis vasculares, de by-pass aortocoronarios, o también durante la radioterapia para reducir los efectos secundarios de esta.
13. Utilización de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una patología inducida por la agregación plaquetaria.
14. Utilización de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento



de una patología inducida por la agregación plaquetaria que incluye el ángor estable o inestable, los trastornos del sistema cardiovascular y cerebrovascular como los trastornos tromboembólicos asociados a la aterosclerosis y a la diabetes tales como la angina inestable, el ataque cerebral, la restenosis luego de una angioplastia, la endarterectomía o fijación de prótesis endovasculares metálicas o los trastornos tromboembólicos asociados a la retrombosis luego de una trombólisis, en el infarto, en la demencia de origen isquémico, en las enfermedades arteriales periféricas, en la hemodiálisis, en las fibrilaciones auriculares o también durante la utilización de prótesis vasculares, de by-pass aortocoronarios, o también durante la radioterapia para reducir los efectos secundarios de esta.



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 08 MARS 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI 30 AVRIL 1999 DATE DE REMISE DES PIÈCES N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 99 05497 DEPARTEMENT DE DÉPÔT 31 INPI TOULOUSE DATE DE DÉPÔT 30 AVR. 1999		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE SANOFI - SYNTHELABO. Josiane MERLIER Département Brevets 195, route d'Espagne 31036 TOULOUSE CEDEX n° du pouvoir permanent PG06744 références du correspondant 1108D/JM/CVE téléphone 0561162296	
2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle ☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire ☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen Établissement du rapport de recherche ☒ différé ☐ immédiat Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☐ non		demande initiale ☐ brevet d'invention ☐ certificat d'utilité n° date	
Titre de l'invention (200 caractères maximum) Composition pharmaceutique sous forme unitaire contenant de l'aspirine et de l'hydrogénosulfate de clopidogrel.			
3 DEMANDEUR (S) n° SIREN Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination SANOFI		code APE-NAF Forme juridique S. A.	
Nationalité (s) Adresse (s) complète (s) FRANCAISE 174, Avenue de France 75013 PARIS		Pays FRANCE	
4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs ☐ oui ☒ non En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre Si la réponse est non, fournir une désignation séparée			
5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES ☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission			
6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE pays d'origine numéro date de dépôt nature de la demande			
7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° date n° date			
8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire) Josiane MERLIER		SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI 	

Ce document est à conserver aux fins de la procédure de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITE

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

1108D/JM/CVE

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg

75800 Paris Cédex 08

Tél. : (1) 42 94 52 52 - Télécopie : (1) 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

9905497

TITRE DE L'INVENTION :

Composition pharmaceutique sous forme unitaire contenant de l'aspirine et de l'hydrogénosulfate de clopidogrel.

LE (S) SOUSSIGNÉ (S)

SANOFI
174, Avenue de France
75013 PARIS
FRANCE

DÉSIGNE (NT) EN TANT QU'INVENTEUR (S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

ABRAMOVICI Bernard
56, Rue du Luminaire
34990 JUVIGNAC
France

LHERITIER Jean
46, rue Camille Claudel
34090 MONTPELLIER
France

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Josiane MERLIER

La présente invention concerne une composition pharmaceutique se présentant sous une forme galénique unitaire contenant une association de principes actifs à activité antiagrégant plaquettaire constituée d'aspirine et d'hydrogénosulfate de clopidogrel.

La forme galénique unitaire est administrable par voie orale et est constituée de
5 préférence par un comprimé, une gélule ou un sachet dose.

Dans les compositions selon l'invention l'aspirine est utilisée sous sa forme acide et l'hydrogénosulfate de clopidogrel peut être utilisé sous forme de l'un ou l'autre de ses polymorphes connus à ce jour et nommé Forme 1 (F1) ou Forme 2 (F2).
L'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 1 est le sel décrit dans le brevet EP 281459
10 et l'hydrogénosulfate de clopidogrel Forme 2 est celui décrit dans la demande de brevet FR 98 07464.

L'intérêt thérapeutique de l'association de l'aspirine et de clopidogrel est entre autre décrit dans la demande de brevet WO 97/29753.

Des compositions pharmaceutiques y sont mentionnées sans jamais toutefois préciser
15 que le sel pharmaceutiquement acceptable utilisé est l'hydrogénosulfate du clopidogrel.

Ce document indique toujours que la composition peut être utilisée par voie parentérale ou par voie orale et qu'il est possible d'administrer les principes actifs selon quatre modes d'administration, à savoir, tous deux par voie orale, tous deux par
20 voie parentérale ou bien l'un par voie orale et l'autre par voie parentérale ou inversément.

Cependant, aucune composition pharmaceutique se présentant sous une forme galénique unique et appropriée à une administration concomitante de l'aspirine et de l'hydrogénosulfate de clopidogrel n'est décrite.

25 Etant donné qu'il a été bien déterminé que les doses de chacun des antiagrégants plaquettaires constitutifs de l'association peuvent être fixées au préalable et ne nécessitent pas d'ajustement en fonction des patients à traiter il s'est avéré utile et avantageux de disposer d'une forme médicamenteuse unique administrable par voie orale et contenant ces deux principes actifs.

30 Plusieurs études d'associations ont été réalisées avec l'aspirine et d'autres principes actifs, mais de nombreux inconvénients ont été mis en évidence lors de la réalisation des formes galéniques notamment des comprimés contenant de l'aspirine en association avec des sels de principe actif.

Ainsi, la publication parue dans International Journal of Pharmaceutics (Netherlands)
35 1984, 18, 287-298, démontre l'incompatibilité entre l'aspirine et d'autres principes actifs solides. La confirmation expérimentale de ces modèles a été démontrée en utilisant l'aspirine et le maléate de mépyramine. L'addition de maléate de mépyramine à

l'aspirine diminue son point de fusion, avec pour conséquence un effet sur la vitesse de décomposition de l'aspirine dans ce mélange. Il a donc été constaté qu'une diminution du point de fusion conduit à la dégradation des principes actifs dans ce type d'association.

- 5 Tous ces inconvénients bien connus de l'homme du métier ne l'auraient en conséquence pas incité à réaliser une association entre l'aspirine et un sel de base comme l'hydrogénosulfate de clopidogrel dans un même comprimé ou une même gélule ou dans un même sachet.

De façon tout à fait inattendue et surprenante, il a été possible, selon l'invention, de
10 réaliser une composition pharmaceutique se présentant sous une forme galénique unitaire contenant l'aspirine en association avec un autre principe actif constitué par un sel de base plus précisément l'hydrogénosulfate de clopidogrel en mettant en oeuvre différents procédés de fabrication et différentes techniques bien connues de l'homme de l'art.

- 15 Ainsi, les comprimés selon l'invention peuvent être obtenus par différents procédés de fabrication comme par exemple :

- le procédé par compression directe dans lequel les principes actifs et les excipients sélectionnés sont mélangés. Le mélange obtenu est tamisé (calibré) sur une grille d'ouverture de maille préalablement définie, afin d'homogénéiser les tailles de
20 particules des constituants. Un nouveau mélange est effectué pour assurer une bonne homogénéité des principes actifs. Des excipients spécifiques (exemple: un agent d'écoulement) ainsi qu'un lubrifiant sont ajoutés et mélangés. Le mélange final obtenu est alors comprimé.
- le procédé avec granulation préalable dans lequel la granulation consiste à
25 amalgamer et densifier les principes actifs et les excipients sélectionnés (constituants de phase interne), afin d'obtenir après calibrage sur une grille déterminée, un grain constitué de particules homogènes en teneur de principes actifs, apte à la compression, après ajout des excipients spécifiques (constituants de phase externe). La granulation permet d'améliorer les caractéristiques rhéologiques du mélange à
30 comprimer et les caractéristiques physiques des comprimés, en particulier dans le cas de dosages en principes actifs élevés. Lors de l'association de deux principes actifs dans un même comprimé, il est possible selon les cas d'incorporer l'un d'eux en phase externe.

Trois procédés avec granulation sont couramment employés : la granulation par voie
35 humide, la granulation par voie sèche (compactage), et la granulation « hot melt ».

La granulation par voie sèche (compactage) consiste à faire en sorte que les principes actifs et les excipients sélectionnés soient mélangés, calibrés, puis mélangés à

nouveau. Le mélange est forcé entre deux cylindres mobiles, de sens de rotation opposés, afin d'obtenir selon les forces exercées des plaquettes de résistances mécaniques déterminées. Ces plaquettes sont calibrées. Les excipients spécifiques sont ajoutés et le mélange final comprimé.

- 5 La granulation "hot melt" est un procédé de granulation qui peut être utilisé lorsqu'un principe actif se dégrade en présence d'eau. Les principes actifs et les excipients sélectionnés sont calibrés puis mélangés. Le mélange est porté sous agitation lente à une température légèrement supérieure à celle du point de fusion de l'excipient, mélangé sous agitation rapide, puis refroidi jusqu'à température ambiante. Le grain obtenu est calibré. Les excipients spécifiques sont ajoutés et le mélange final comprimé

Un exemple de procédé "hot melt" en granulateur à lit d'air fluidisé est décrit ci-après.

- Les principes actifs et les excipients sélectionnés, excepté l'excipient fusible, sont calibrés puis transférés dans un granulateur à lit d'air fluidisé. L'ensemble est mélangé par fluidisation avec apport d'air chaud, jusqu'à une température du mélange légèrement inférieure à celle du point de fusion de l'excipient de granulation. L'excipient en fusion est alors pulvérisé sur le mélange fluidisé. La température de l'air de fluidisation est abaissée. Le grain obtenu est calibré. Les excipients spécifiques sont ajoutés et le mélange final comprimé.

- 20 Les gélules et les sachets doses sont préparés selon des techniques bien connues de l'homme de l'art.

- Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont utilisées pour le traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquettaire incluant l'angor stable ou instable, les troubles du système cardio-vasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques ou les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto coronariens, ou encore lors de radiothérapie pour en réduire les effets secondaires.

- Les compositions pharmaceutiques selon l'invention servent à la préparation d'un médicament destiné au traitement des pathologies ci-dessus mentionnées et permettent le traitement de ces pathologies.

- 35 Dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention, l'hydrogénosulfate de clopidogrel et l'aspirine sont présents dans un rapport molaire hydrogénosulfate de clopidogrel/aspirine compris en 2,5 et 11,5 de préférence entre 5 et 9.

On administre chez l'homme de 1 à 500 mg par jour d'hydrogénosulfate de clopidogrel et de 1 à 500 mg par jour d'aspirine, les doses étant exprimées en quantité équivalente de clopidogrel sous forme libre.

- On administre de préférence 97,875 mg d'hydrogénosulfate de clopidogrel et 75 à 325 mg d'aspirine.

On préfère particulièrement les compositions contenant 97,875 mg d'hydrogénosulfate de clopidogrel et 75 mg d'aspirine.

EXEMPLE 1

10 Comprimé contenant 75 mg de clopidogrel base et 75 mg d'aspirine

Exemple : procédé de granulation par compactage

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Aspirine	75
Amidon de maïs pré-gélatinisé	30
Silice colloïdale anhydre	2
Lactose β anhydre	324,625
Cellulose microcristalline (90 μ m)	30
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	30
Huile de ricin hydrogénée	10,5
Total	600

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2 g de silice colloïdale anhydre
- 15 b) 30 g d'amidon de maïs pré-gélatinisé et 74,6 g de lactose anhydre sont ajoutés à a) et mélangés
- c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- d) Le mélange est compacté puis calibré sur 1,000 mm d'ouverture de maille
- 20 e) 75 g d'aspirine, 250 g de lactose anhydre, 30 g de cellulose microcristalline, et 30 g d'hydroxypropylcellulose faiblement substituée sont mélangés au grain calibré
- f) 10,5 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés avant mélange final
- g) Le mélange final est comprimé à la masse unitaire théorique de 600 mg
- Le lactose β anhydre peut être remplacé à quantité équivalente par du mannitol.

EXEMPLE 2**Comprimé contenant 75 mg de clopidogrel base et 200 mg d'aspirine**

Exemple : procédé de granulation par compactage

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Aspirine	200
Amidon de maïs prégelatinisé	30
Silice colloïdale anhydre	2
Lactose β anhydre	199,625
Cellulose microcristalline (90 μ m)	30
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	30
Huile de ricin hydrogénée	10,5
Total	600

5

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2 g de silice colloïdale anhydre
- b) 30 g d'amidon de maïs prégelatinisé et 74,6 g de lactose anhydre sont ajoutés à a) et mélangés
- 10 c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- d) Le mélange est compacté puis calibré sur 1,000 mm d'ouverture de maille
- e) 200 g d'aspirine, 125 g de lactose anhydre, 30 g de cellulose microcristalline, et 30 g d'hydroxypropylcellulose faiblement substituée sont mélangés au grain calibré
- f) 10,5 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés avant mélange final
- 15 g) Le mélange final est comprimé à la masse unitaire théorique de 600 mg
 - Le lactose β anhydre peut être remplacé à quantité équivalente par du mannitol.

EXEMPLE 3**Comprimé contenant 75 mg de clopidogrel base et 325 mg d'aspirine**

20 Exemple : procédé de granulation par compactage

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Aspirine	325
Amidon de maïs prégelatinisé	30

Constituants	Quantité en mg
Silice colloïdale anhydre	2
Lactose β anhydre	74,625
Cellulose microcristalline (90 μ m)	30
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	30
Huile de ricin hydrogénée	10,5
Total	600

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2 g de silice colloïdale anhydre
- b) 30 g d'amidon de maïs pré-gélatinisé et 74,6 g de lactose anhydre sont ajoutés à a) et mélangés
- c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- d) Le mélange est compacté puis calibré sur 1,000 mm d'ouverture de maille
- e) 325 g d'aspirine, 30 g de cellulose microcristalline et 30 g d'hydroxypropylcellulose faiblement substituée sont mélangés au grain calibré
- f) 10,5 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés avant mélange final
- g) Le mélange final est comprimé à la masse unitaire théorique de 600 mg
- Le lactose β anhydre peut être remplacé à quantité équivalente par du mannitol.

EXEMPLE 4

15 Comprimé contenant 75 mg de clopidogrel base et 75 mg d'aspirine

Exemple : procédé par compression directe

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Aspirine	75
Amidon de maïs	30
Silice colloïdale anhydre	2
Mannitol 300 DC	324,625
Cellulose microcristalline (90 μ m)	60
Huile de ricin hydrogénée	10,5
Total	600

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2 g de silice

colloïdale anhydre

- b) 75 g d'aspirine, 30 g d'amidon de maïs, 324,6 g de mannitol et 60 g de cellulose microcristalline sont ajoutés à a) et mélangés
- c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- 5 d) 10,5 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés à c) avant le mélange final
- e) Le mélange final est comprimé à la masse unitaire théorique de 600 mg
- Le mannitol peut être remplacé à quantité équivalente par du lactose β anhydre.

EXEMPLE 5

10 Comprimé contenant 75 mg de clopidogrel base et 325 mg d'aspirine

Exemple : procédé par compression directe

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Aspirine	325
Amidon de maïs	30
Silice colloïdale anhydre	2
Mannitol 300 DC	124,625
Cellulose microcristalline (90 μ m)	60
Huile de ricin hydrogénée	10,5
Total	650

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2 g de silice colloïdale anhydre
- 15 b) 325 g d'aspirine, 30 g d'amidon de maïs, 124,6 g de mannitol et 60 g de cellulose microcristalline sont ajoutés à a) et mélangés
- c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- d) 10,5 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés à c) avant le mélange final
- 20 e) Le mélange final est comprimé à la masse unitaire théorique de 650 mg
- Le mannitol peut être remplacé à quantité équivalente par du lactose β anhydre.

EXEMPLE 6

Gélule contenant 75 mg de clopidogrel base et 75 mg d'aspirine

- 25 Exemple : procédé par simple mélange

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Aspirine	75
Amidon de maïs prégelatinisé	50
Silice colloïdale anhydre	2,5
Mannitol 300 DC	265,875
Huile de ricin hydrogénée	8,75
Total	500

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2,5 g de silice colloïdale anhydre
- 5 b) 75 g d'aspirine, 50 g d'amidon de maïs prégelatinisé, 265,9 g de mannitol sont ajoutés à a) et mélangés
- c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- d) 8,75 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés à c) avant le mélange final
- e) Le mélange final est réparti en gélules à la masse unitaire théorique de 500 mg
- 10 • Le mannitol peut être remplacé à quantité équivalente par du lactose β anhydre.

EXEMPLE 7

Gélule contenant 75 mg de clopidogrel base et 325 mg d'aspirine

Exemple : procédé par simple mélange

- 15 Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Aspirine	325
Amidon de maïs prégelatinisé	50
Silice colloïdale anhydre	2,5
Mannitol 300 DC	15,875
Huile de ricin hydrogénée	8,75
Total	500

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2,5 g de silice colloïdale anhydre
- b) 325 g d'aspirine, 50 g d'amidon de maïs prégelatinisé, 15,9 g de mannitol sont

ajoutés à a) et mélangés

- c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- d) 8,75 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés à c) avant le mélange final
- e) Le mélange final est réparti en gélules à la masse unitaire théorique de 500 mg
- 5 • Le mannitol peut être remplacé à quantité équivalente par du lactose β anhydre.

EXEMPLE 8

Sachet contenant 75 mg de clopidogrel base et 75 mg d'aspirine

Exemple : procédé par simple mélange

10 Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Aspirine	75
Silice colloïdale anhydre	2,5
Mannitol 300 DC	824,625
Total	1000

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2,5 g de silice colloïdale anhydre
- b) 75 g d'aspirine et 824,6 g de mannitol sont ajoutés à a) et mélangés.
- 15 c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- d) Le mélange est réparti en sachets à la masse théorique de 1 g
- Un arôme pulvérulent peut être ajouté au mélange

EXEMPLE 9

20 Sachet contenant 75 mg de clopidogrel base et 325 mg d'aspirine

Exemple : procédé par simple mélange

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Aspirine	325
Silice colloïdale anhydre	2,5
Mannitol	574,625
Total	1000

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate sont mélangés avec 2,5 g de silice colloïdale anhydre
- b) 325 g d'aspirine et 574,6 g de mannitol sont ajoutés à a) et mélangés.
- c) Le mélange b) est calibré puis mélangé à nouveau
- 5 d) le mélange est réparti en sachets à la masse théorique de 1 g
- Un arôme pulvérulent peut être ajouté au mélange

EXEMPLE 10

Comprimé contenant 75 mg de clopidogrel base et 75 mg d'aspirine

- 10 Exemple : procédé de granulation « hot melt »

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Aspirine	75
Macrogol 6000	97,5
Amidon de maïs	32,5
Silice colloïdale anhydre	2
Mannitol	273,625
Cellulose microcristalline (50 µm)	65
Huile de ricin hydrogénée	6,5
Total	650

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate, 97,5 g de macrogol 6000, 32,5 g d'amidon de maïs et 273,6 g de mannitol sont mélangés après calibrage.
- 15 b) La température du mélange est portée à 65°C, en cuve thermostatée, sous agitation lente
- c) Le mélange est granulé sous agitation rapide, refroidi jusqu'à température ambiante puis calibré
- d) 75 g d'aspirine, 2 g de silice colloïdale anhydre, 65 g de cellulose microcristalline
- 20 sont ajoutés au grain calibré et mélangés
- e) 6,5 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés à d) avant mélange final
- f) Le mélange final est comprimé à la masse unitaire théorique de 650 mg

EXEMPLE 11

- 25 Comprimé contenant 75 mg de clopidogrel base et 325 mg d'aspirine

Exemple : procédé de granulation « hot melt »

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel hydrogénosulfate (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Aspirine	325
Magrogol 6000	97,5
Amidon de maïs	32,5
Silice colloïdale anhydre	2
Mannitol	23,625
Cellulose microcristalline (50 µm)	65
Huile de ricin hydrogénée	6,5
Total	650

- a) 97,875 g de clopidogrel hydrogénosulfate, 97,5 g de macrogol 6000, 32,5 g d'amidon de maïs et 23,6 g de mannitol sont mélangés après calibrage.
- b) La température du mélange est portée à 65°C, en cuve thermostatée, sous agitation lente
- c) Le mélange est granulé sous agitation rapide, refroidi jusqu'à température ambiante puis calibré
- d) 325 g d'aspirine, 2 g de silice colloïdale anhydre, 65 g de cellulose microcristalline sont ajoutés au grain calibré et mélangés
- e) 6,5 g d'huile de ricin hydrogénée sont ajoutés à d) avant mélange final
- f) Le mélange final est comprimé à la masse unitaire théorique de 650 mg

15 EXEMPLE 12

Comprimés contenant 75 mg de clopidogrel base et 75 mg d'aspirine

Exemple : procédé par compression directe

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel Forme 2 (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Aspirine	75,00
Emdex®	136,605
Huile de ricin hydrogénée	5,520
Total	315

EXEMPLE 13

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel Forme 2 (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Aspirine	75,00
Cellactose 80	121,875
Huile de ricin hydrogénée	5,25
Total	300

Mode opératoire pour les EXEMPLES 12 et 13

Le mélange est fait au mini-rhön pendant 10 minutes entre les principes actifs et les diluants.

On ajoute du lubrifiant (Huile de ricin hydrogénée) puis on mélange au mini-rhön pendant 5 minutes.

EXEMPLE 14

10 Comprimés contenant 75 mg de clopidogrel base et 75 mg d'aspirine

Exemple : procédé par compression directe

Formule unitaire

Constituants	Quantité en mg
Clopidogrel Forme 2 (correspondant à 75 mg de base)	97,875
Aspirine	75,00
Emdex®	10,00
Avicel PH 112	21,125
Pearlitol SD 200	24,00
Silice colloïdale anhydre	2,00
Huile de ricin hydrogénée	4,20
Total	240

Mode opératoire :

15 On mélange au mini-rhön pendant 10 minutes les principes actifs avec les diluants.

On ajoute de la silice colloïdale anhydre au mélange précédent puis on tamise au travers d'une grille de 0,315 mm d'ouverture de maille.

On mélange au mini-rhön pendant 5 minutes.

On ajoute du lubrifiant (Huile de ricin hydrogénée) et on mélange au mini-rhön pendant 20 5 minutes.

REVENDECATIONS

1. Composition pharmaceutique se présentant sous forme unitaire administrable par voie orale et contenant une association de principes actifs d'hydrogénosulfate de clopidogrel et d'aspirine.
5
2. Composition pharmaceutique contenant une association de principes actifs selon la revendication 1 en association avec un excipient pharmaceutique.
- 10 3. Composition pharmaceutique contenant une association de principes actifs selon la revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que l'hydrogénosulfate de clopidogrel est utilisé sous forme polymorphique 1.
- 15 4. Composition pharmaceutique contenant une association de principes actifs selon la revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que l'hydrogénosulfate de clopidogrel est utilisé sous forme polymorphique 2.
5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 4 sous forme de comprimé.
20
6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 4 sous forme de gélule.
7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 4 sous forme de sachet dose.
25
8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'hydrogénosulfate de clopidogrel et l'aspirine sont présents dans un rapport molaire hydrogénosulfate clopidogrel/aspirine compris entre 2,5 et 11,5.
30
9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'hydrogénosulfate de clopidogrel et l'aspirine sont présents dans un rapport molaire hydrogénosulfate clopidogrel/aspirine compris entre 5 et 9.
35

- 10.Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que l'hydrogénosulfate de clopidogrel et l'aspirine sont présents à raison de 97,875 mg d'hydrogénosulfate de clopidogrel et de 75 mg d'aspirine.
- 5 11.Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que l'hydrogénosulfate de clopidogrel et l'aspirine sont présents à raison de 97,875 mg d'hydrogénosulfate de clopidogrel et de 75 mg d'aspirine.
- 10 12.Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour le traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquettaire incluant l'angor stable ou instable, les troubles du système cardio-vasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires
- 15 métalliques ou les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto coronariens, ou encore lors de radiothérapie pour en réduire les effets secondaires.
- 20 13.Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquettaire.
- 25 14.Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquettaire incluant l'angor stable ou instable, les troubles du système cardio-vasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale,
- 30 la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques ou les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto
- 35 coronariens, ou encore lors de radiothérapie pour en réduire les effets secondaires.