

Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

140

Doctor,
JAIRO RUBIO ESCOBAR
Superintendente de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiación : 01003045 00000005 Folios: 35
Fecha (AMB): 2004-09-16 13:07:11
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETOS
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Referencia : Expediente N° 01-3045
Asunto : Remisión de información a la solicitud de patente de Invención titulada **"DROSPIRENONA PARA TERAPIA DE REEMPLAZO DE HORMONAS"**.
Solicitante: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.**

Yo, Luis Fernando Rincón Cuellar, abogado con tarjeta profesional N° 113438 del consejo superior de la judicatura, en mi condición de apoderado 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 por orden expresa de mi representada, con el ánimo de colaborar con esa Entidad en la decisión que sobre la patentabilidad de la solicitud de la referencia se tomará, me permito solicitarle, muy respetuosamente, dar curso a la siguiente información relativa al arte anterior relevante para que sea tomado en cuenta en el estudio de patentabilidad de la solicitud de patente de Invención de la referencia.

1. PETICIÓN.

Ruego al Señor Superintendente, NEGAR, en los términos de artículo 48 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, la Solicitud de Patente de Invención denominada

Calle 119 A N° 53-99. Tel. (571) 6 13 34 18 - 6 13 33 74 - Fax. (571) 6 24 47 87
E-mail: negocios@optimum-co.com - www.optimum-co.com
Bogotá Colombia

"DROSPIRENONA PARA TERAPIA DE REEMPLAZO DE HORMONAS", cuyo solicitante es **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**, con base en los siguientes hechos y fundamentos de derecho, relacionados con el incumplimiento de los requisitos fundamentales exigidos para la concesión de Patentes de Invención, según la legislación vigente.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 17 de enero de 2001, reivindicando prioridad bajo la solicitud EP200183 del 18 de enero de 2000 y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 528, del 30 de mayo de 2003.

2.2. La solicitud colombiana 01-3045 objeto de la presente remisión, comprende una composición farmacéutica, que tiene como primer agente activo, un estrógeno natural o sintéticamente derivado, en una cantidad suficiente para tratar afecciones, desordenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres y un segundo agente activo que es la drospirirona en una cantidad suficiente para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno, estos dos agentes activos se encuentran combinados con excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables, en las siguientes reivindicaciones se indica que los niveles de estrógenos son causados por la menopausia general, el hipogonadismo, la castración o debido a falencias en los ovarios. Además se indica que el estrógeno es seleccionado del grupo de los estradioles, de los sulfamatos de estradiol, valeratos, benzoatos o succinatos de estradiol. En las siguientes reivindicaciones se revelan las dosis de drospirirona utilizadas las cuales pueden

ser por ciclo de 15 a 70 mg, de 20 a 60 o de 40 a 60. Las dosis diarias pueden estar desde 0,25 hasta 10 mg. El estradiol puede estar en dosis diarias de 0,1 a 5 mg. Las reivindicaciones posteriores (cláusulas 14 a 31) se refieren al uso de una combinación de estrógeno y drospirirona para la preparación de un medicamento para tratar afecciones, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres donde la cantidad de drospirirona es suficiente para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno. La reivindicaciones 32 a 64 se refieren a un método de tratamiento para prevenir padecimientos, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres el cual comprende administrar estrógeno en cantidades suficientes para aliviar dichos desórdenes y suministrar drospirirona en cantidades suficientes para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno.

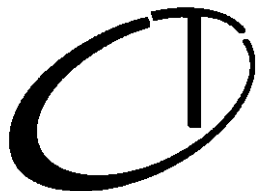
- 2.3. Lo primero que hay que decir es que esta solicitud de patente esta incurso en los impedimentos que consagra el artículo 21 de la Decisión 486 de la CAN, el cual indica: *"los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica de conformidad con el artículo 16 de la presente decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial"*. Esto significa que en Colombia a la fecha no se conceden patente para los segundos usos. La drospirirona como tal es una sustancia activa que fue patentada en 1978 y cuya primera indicación fue como antiandrógeno, lo mismo puede decirse de los estrógenos sintéticos empleados lógicamente como hormonas femeninas. Ahora lo que pretende reclamar la presente solicitud no es más que un uso diferente de estos dos compuestos para tratar afecciones, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres y paliar los efectos secundarios producidos por el estrógeno.



2.4. Por otra parte se está también tratando de reivindicar un método de tratamiento para prevenir padecimientos, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres el cual comprende administrar estrógeno en cantidades suficientes para aliviar dichos desórdenes y suministrar drospirinona en cantidades suficientes para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno. La decisión 486 de la CAN establece claramente en su artículo número 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 animales"*. De aquí se deduce claramente que la materia de la presente solicitud no puede ser objeto de patente en Colombia.

2.5. 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"*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró en el apartado anterior lo que se está reclamando es un método de tratamiento. Éstos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un resultado mediante el empleo de materias o fuerzas de la naturaleza; y segundo no es repetible ya que usados los medios previstos no se obtiene siempre el mismo resultado. Por lo tanto el objeto de la presente invención no cumple con el requisito de la aplicación industrial.

2.6. Ese mismo artículo 14 se refiere a que 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 afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud:



- D1 WO 9507081 (1995-03-16)
- D2 WO 9827929 (1998-07-02)

2.7. El documento D1 se refiere al empleo de estrógeno tal como el estradiol en cantidades que van desde 1 hasta 2 mg/día y drospirirona en cantidades que van desde 0,2 hasta 3,0 mg/día en la preparación de un medicamento para tratar padecimientos, desordenes y síntomas asociados con niveles endógenos insuficientes de estrógeno, aliviando los efectos que ocurren durante la menopausia, esto se ve claramente en el documento en la página 1, líneas 5 a 7. Su preparación también es revelada para obtener presentaciones en forma oral, transdermal, parenteral o en forma de un dispositivo implantable. Por lo tanto el objeto que se revela en la presente solicitud como es una composición farmacéutica, que tiene como primer agente activo, un estrógeno natural o sintéticamente derivado, en una cantidad suficiente para tratar afecciones, desordenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres y un segundo agente activo que es la drospirirona en una cantidad suficiente para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno, NO es nueva frente al documento D1 que ya revelaba estos dos principios activos en una composición farmacéutica para el tratamiento de los padecimientos y síntomas asociados con la menopausia.

2.8. El documento D2 se refiere al empleo de un gestágeno tal como la drospirirona usado en niveles de 0,5 a 5 mg/día, en combinación con estrógeno tal como el estradiol en niveles de 1 a 3,0 mg/día para tratar desordenes y síntomas de la menopausia tales como la pérdida del sueño, cambios de humor, ansiedad, pérdida en la concentración, irritabilidad y debilidad causado por altos niveles de estrógeno. Por lo tanto el objeto que se revela en la presente solicitud como es una

145

composición farmacéutica, que tiene como primer agente activo, un estrógeno natural o sintéticamente derivado, en una cantidad suficiente para tratar afecciones, desordenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres y un segundo agente activo que es la drospirirona en una cantidad suficiente para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno, NO es nuevo frente al documento D2 que ya revelaba estos dos principios activos en una composición farmacéutica para el tratamiento de los padecimientos y síntomas asociados con la menopausia.

2.9. En cuanto al nivel inventivo, este se ve fuertemente afectado por los documentos D1 y D2, ya que si una persona medianamente versada en el arte quisiera resolver el problema de tratar los síntomas y padecimientos relacionados con la menopausia empleando estrógeno pero tratando de disminuir sus efectos secundarios sobre el endometrio; claramente se llegaría a la solución propuesta a través de la consulta de los documentos D1 y D2 que involucran cantidades efectivas de estrógeno y drospirirona para tratar los padecimientos relacionados con la menopausia. Por lo tanto la presente solicitud carece de nivel inventivo ya que sería obvio para una persona medianamente versada en el arte usar una composición farmacéutica a base de estrógenos y drospirirona para tratar los síntomas relacionado con la menopausia y reducir los efectos secundarios que afectan el endometrio por las dosis de estrógeno

3. PRUEBAS

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

146

- D1 WO 9507081 (1995-03-16)
- D2 WO 9827929 (1998-07-02)

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 48 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:

- D1 WO 9507081 (1995-03-16)
- D2 WO 9827929 (1998-07-02)

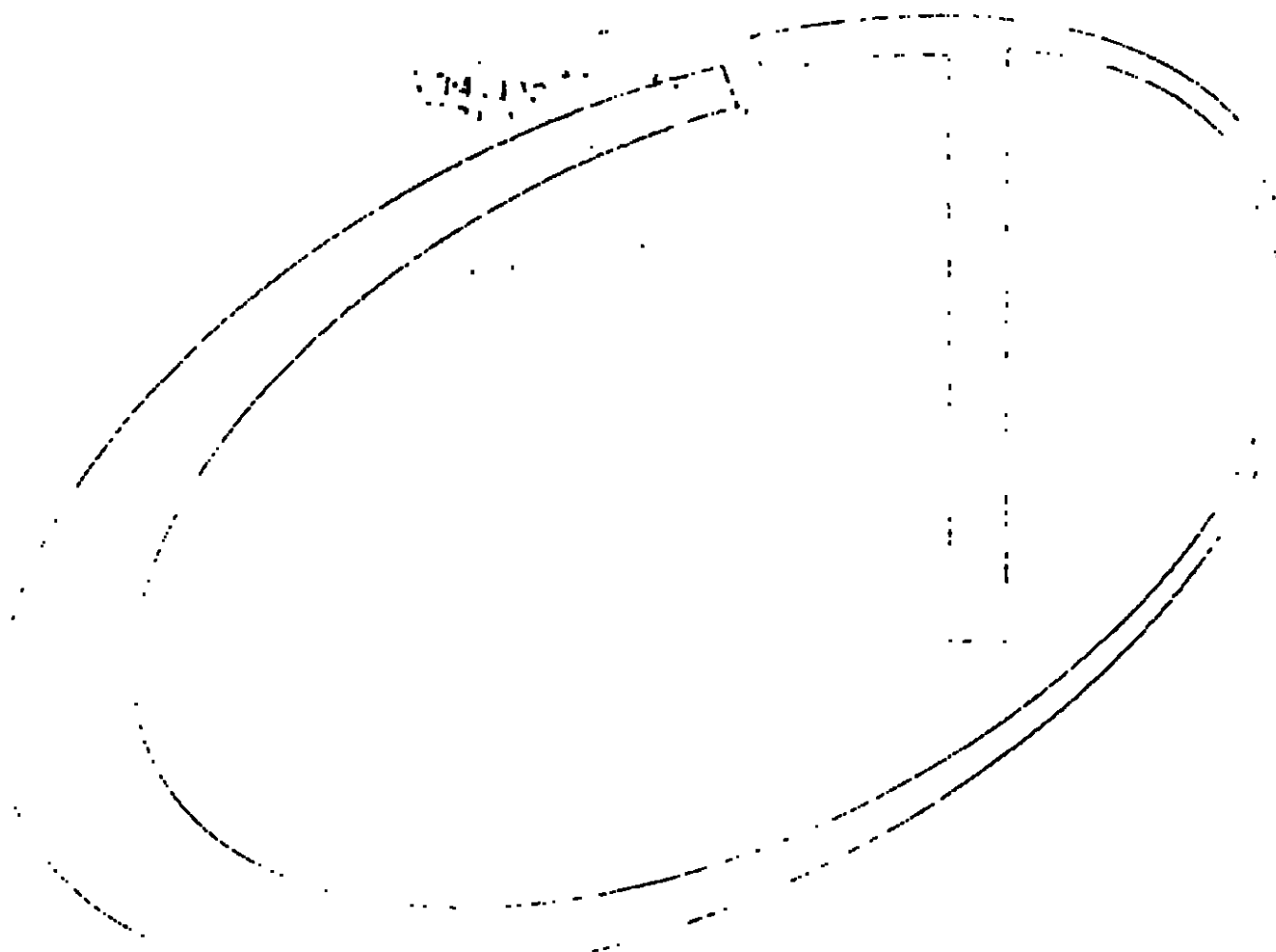
6. NOTIFICACIONES

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 calle 119ª N° 53-99 de esta ciudad de Bogotá.

147

Señor Superintendente,


C.C. 3532180



**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santa Fe de
Bogotá, compareció

Quien exhibió D.C. No. 11734

expedida en Bogotá T.P. 11734

y declaró que la firma y Huella que aparecen en
el presente memorial son auyas y que el conte-
nido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a

Sanción de Bogotá, D.C. 16 SET 2011

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTA FE DE COLOMBIA

NOTARIO 11 DEL CIRCULO DE
SANTA FE DE BOGOTA, D.C.


ZULMA JAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE

ANEXO 1

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



149

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : A61K 31/57, 31/565	A1	(11) International Publication Number: WO 95/07081 (43) International Publication Date: 16 March 1995 (16.03.95)
(21) International Application Number: PCT/EP94/02997 (22) International Filing Date: 8 September 1994 (08.09.94) (30) Priority Dates: 9301562 9 September 1993 (09.09.93) NL (71) Applicant (for all designated States except US): SATURNUS AG [LU/LU]; 11, rue Altkingen, L-2960 Luxembourg (LU). (72) Inventor; and (73) Inventor/Applicant (for US only): KONINCKX, Philippe, Robert, Maria, Wilhelmina, Ghislain [BE/BE]; Vulliambos 2, B-3360 Bierbeek (BE). (74) Agent: PRINS, Hendrik, Willem; Arnold & Siedema, Sweet-inkplein 1, NL-2517 GK The Hague (NL).		(51) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GR, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: PREPARATION FOR SUBSTITUTION THERAPY, CONTAINING AT LEAST ONE PROGESTOGEN AND AT LEAST ONE ESTROGEN (57) Abstract The invention relates to a preparation for substitution therapy and oral contraception comprising at least one progestogen and at least one estrogen in which the estrogen dose varies with a periodicity such that blood loss is substantially avoided, wherein the periodicity is preferably less than 10 days, more preferably less than 7 days, such as preparations containing the progestogen and/or estrogen in an oral, transdermal, parenteral and/or implantable application form.		

PREPARATION FOR SUBSTITUTION THERAPY, CONTAINING AT LEAST ONE PROGESTOGEN AND AT LEAST ONE ESTROGEN.

The present invention relates to a preparation for substitution therapy and for oral contraception. More particularly the present invention on the one hand relates to relieving the effects which occur because the ovaries
5 decrease or stop production of female hormones, for instance during the menopause. The substitution therapy is mainly intended to induce amenorrhoea with negligible blood loss.

During and after the menopause these effects comprise hot flushes and nocturnal sweating, atrophy of the vagina
10 which can result in sexual difficulties, bone decalcification, increase in heart and blood vessel disorders and psychic symptoms with a causal connection that is usually difficult to demonstrate.

Up to the present different types of substitution
15 therapy have been applied comprising a hormone treatment with one or more oestrogens and one or more progestogens.

According to a first therapy, low doses of oestrogens and progestogens are administered, but such a treatment is ineffective in respect of the decalcification and heart and
20 blood vessel disorders.

In another therapy the natural cycle of oestrogen and progestogen is followed as closely as possible. This treatment inevitably results in menstruation and has the advantage of a reduced risk of cancer of the uterus.

25 According to yet another therapy only oestrogens are administered in a dose which lies below the threshold for menstrual bleeding. This treatment has the drawback however of an increased risk of cancer of the uterus.

According to a most recently known therapy oestrogens
30 and progestogens are administered continuous, such that the endometrium does not proliferate. This therapy has the drawback however of an unacceptably high incidence of slight, irregular blood loss.

CONFIRMATION COPY

151

The present invention has for its object to provide a substitution therapy wherein the above described drawbacks occur to a much lesser extent, with the objective of inducing amenorrhoea with negligible blood loss over a long period (many months to years).

On the other hand, the present invention relates to preparations designed for oral contraception with substantially continuous application.

In continuous application of oral contraceptive frequently intermediate bleedings occur. The preparations according to the present invention are designed to induce menstrual bleeding with a regular menstrual bleeding, with an extended cycle or eventually a constant amenorrhoea, but characterized by an optimal (cycle) control and/or by a substantially reduced occurrence of intermediate bleeding.

EP-A-559 240 discloses preparations for substitution therapy and oral contraception in which the estrogen dose is constant and the progestagen dose is periodically alternated.

However, the improvement in inhibiting endometrium bleeding is minor. Above that, since the use of higher progestagen doses provided better results than lower doses it appears illogical to use periodically varying estrogen doses.

The present invention is based on the finding that surprisingly when using periodically varying estrogen doses the occurrence of blood loss and intermediate bleeding is substantially avoided. The estrogen dose is herein oscillated such that estrogen-dominant and progestogen-dominant periods occur alternately with a sufficiently short periodicity. This short periodicity in the estrogen dose is necessary to avoid blood loss.

Purely by administering a dose of progestogen or estrogen substantially constant in time and an estrogen or progestogen varying in time between at least two dose levels, it was possible to induce the desired amenorrhoea while no blood loss occurred over a longer period.

The invention therefore relates to a preparation for substitution therapy and for oral contraception comprising at least one progestogen and at least one estrogen in which the

estrogen dose varies with a periodicity such that blood loss is substantially avoided.

It is noted that the preparation is formulated such that a substantially constant blood concentration is obtained for progestogen or estrogen, while the estrogen concentration in the blood varies between two blood concentrations. The periodicity must be sufficiently short and is generally less than 10 days. The periodicity is usually less than 7 days. The periodicity generally lies between 2-9 days, preferably between 2-6 days. It will however be apparent that the periodicity is dependent on the estrogens and progestogens used and the applied doses. Both the periodicity and concentrations of estrogen and progestogen are easy to determine by routine experimentation.

According to an embodiment of the invention the preparation contains a constant progestogen dose, while the estrogen dose oscillates between two levels. This preparation is recommended because there is a greater certainty of avoiding blood loss over a longer period.

According to another embodiment the preparation contains oscillating doses of progestogen and estrogen, in varying ratios however such that blood loss is avoided and amenorrhoea is induced.

Use can be made in general of all known progestogens, such as

	progesterone	300-900 mg/day
	norethisterone acetate	2-5 mg/day
	medroxyprogesterone acetate	1-5 mg/day
	d-norgestrel	30-150 µgr/day
30	desogestrel	30-150 µgr/day
	norgestimate	30-150 µgr/day
	cyproterone acetate	0.2-2 mg/day,
	gestodene	10-150 µg/day
	3-ketodesogestrel	10-150 µg/day
35	drospirenon	0.2-3.0 mg/day

or combinations thereof. It is noted that the preparation can contain one or more progestogens and estrogens.

It will be apparent that the quantity of progestogen and estrogen depends on the person (constitution and age),

the progestogen(s) and estrogen(s), anti-progestogen and anti-estrogen for use and the form of administering same.

The progestogen and estrogen can each be present in an oral, transdermal, parenteral or implantable application form for substitution therapy. The preparation can for instance comprise an application form which contains the progestogen and estrogen, and a second like application form which contains the progestogen and an increased dose of estrogen. The progestogen and estrogen can of course be present in like but separate forms of application or in mutually differing forms of application. The progestogen can for instance be an implantable application form while the oestrogen is administered orally, transdermally or parenterally in a dose which takes account of the required time period according to the invention.

The oral application form to be used comprises tablets, capsules, syrup, solutions. The transdermal forms of application comprise gels, plasters. Strips can for instance be used wherein tablets with progestogen and oestrogen in the desired ratio and periodicity are arranged in time sequence. The parenteral application form comprises injection fluid and the like. The implantable application form comprises for example a known implantable sustained release preparation.

The preparations for oral contraceptive comprise estrogens and progestogens in common form.

Preparations according to the invention were administered over a period of 3-12 months to 40 women in the menopause. By making use of the combination preparations according to the invention a constant amenorrhoea could be obtained in the case of more than 90% of the women, wherein the clinical tolerance was perceived as optimal, wherein the woman did not discern any subjective difference between a fixed or changing oestrogen dose with a periodicity of about one week.

Using the preparations according to the invention as oral contraceptive intermediate bleeding will be substantially reduced.

Example 1

A preparation according to the invention comprised tablets of the type A which contained 10 gamma aethinyl-estradiol, 1 mg estradiol valerianate and 0.5 mg norethisterone, and tablets of the type B which contained 15 gamma instead of 10 gamma aethinyl-estradiol. By alternately administering the tablets A and B over a time period of 7 days an amenorrhoea could be induced without blood loss for a very long period of time.

Example 2

A preparation according to the invention contained 1 mg norethisterone or 0.5 mg cyproterone acetate and 2 mg estradiol valerianate. The preparation moreover contained tablets of the type B having 3 mg instead of 2 mg estradiol valerianate. By using the preparation with alternate administering (4-5 days) of the tablets A and B or B and A an amenorrhoea could be induced without blood loss for a longer period of time.

Example 3

A preparation according to the invention comprised tablets of the type A which contained 15 gamma aethinyl-estradiol and 1 mg oestradiol valerianate and 1 mg norethisterone. The preparation moreover contained tablets of the type B having 1.5 mg instead of 1 mg norethisterone. By alternately administering the tablets A and B with a periodicity of 4-7 days an amenorrhoea could be induced without blood loss for a very long period of time.

Example 4

A preparation according to the invention for oral contraceptive with optimal cycle control comprises tablets of type A comprising 20 µg aethinyl-estradiol and 75 µg gestoden. The preparation contained tablets of type B comprising 30 µg instead of 20 µg aethinyl-estradiol. Tablets A and B are used in four alternating periods of six days.

Example 5

A preparation according to the invention for oral contraceptive with optimal cycle control comprises tablets of type A comprising 15 µg aethinyl-estradiol and 75 µg gestoden, and tablets of type B comprising 25 µg instead of 15 µg aethinyl-estradiol. Tablets A and B are used in six alternating periods of four days.

In example 4 and 5 only aethinyl-estradiol is used in order to use a estrogen dose which is as low as possible. However, higher estrogen doses may be used. Instead of using a constant progestogen dose fluctuating doses may be use fluctuating simultaneously and/or progressively in view of the varying estrogen dose.

Example 6

A preparation for oral contraceptive according to the invention comprises tablets of type A comprising 20 µg aethinyl-estradiol and 75 µg gestoden, and tablets of type B comprising 30 µg aethinyl-estradiol and 75 µg gestoden and 50 µg onapristone. The tablets A and B are used in four alternating periods of each six days. After four periods the whole cycle is repeated without allowing a free period.

Example 7

A preparation according to the invention for hormone substitution treatment comprises tablets of type A comprising 2 µg estradiol valerianate and 50 µg gestoden. The tablets of type B comprised 3 µg estradiol valerianate and 25-100 µg onapristone. By alternatingly administering the tablets A and B over a time period of seven days amenorrhoea could be induced without blood loss for a very long period of time.

It is obvious for a skilled person in the examples in association with intermittently given antiprogestogen or anti-estrogen can be alternated alone or simultaneous with estrogens and/or progestagens. For instance, the antiprogestagen is added in a constant dose to the actual and the above mentioned combinations of estrogens and

progestagens in products for hormone replacement therapy and
for contraception.

CLAIMS

1. Preparation for substitution therapy and for oral contraception comprising at least one progestogen and at least one estrogen in which the estrogen dose varies with a periodicity such that blood loss is substantially avoided.

5 2. Preparation as claimed in claim 1, wherein the periodicity is less than 10 days, preferably less than 7 days.

3. Preparation as claimed in claim 1 or 2, wherein the periodicity amounts to 2-9 days, preferably 2-6 days.

10 4. Preparation as claimed in claims 1-3, wherein the dose of progestogen is substantially constant and the dose of oestrogen oscillates.

5. Preparation as claimed in claims 1-3, wherein the dose of progestogen and the dose of estrogen oscillate in
15 such a dose ratio, that blood loss is substantially avoided.

6. Preparation as claimed in claims 1-5, wherein the progestogen comprises

	progesterone	300-900 mg/day
	norethisterone acetate	0.2-5 mg/day
20	medroxyprogesterone acetate	1-5 mg/day
	d-norgestrel	30-150 µgr/day
	desogestrel	30-150 µgr/day
	norgestimate	30-150 µgr/day
	cyproterone acetate	0.2-2 mg/day,
25	gestodene	10-150 µg/day
	3-ketodesogestrel	10-150 µg/day
	drospirenon	0.2-3.0 mg/day

or combinations thereof.

7. Preparation as claimed in claims 1-6, wherein the
30 oestrogen comprises

	aethinylestradiol	5-15 gamma/day
	oestradiol valerianate	1-4 mg/day
	oestradiol	1-2 mg/day
	conjugated oestrogen	0.3-1.25 mg/day

oestriol 1-4 mg/day,
or combinations thereof.

8. Preparation as claimed in claims 1-7, comprising
anti-progestogen.

5 9. Preparation as claimed in claim 1-8, comprising
anti-estrogen.

10. Preparation as claimed in claims 1-9, containing
the progestogen and/or estrogen in an oral, transdermal,
parenteral and/or implantable application form.

ANEXO 2

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/27929 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juli 1998 (02.07.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/03032 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Dezember 1997 (22.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 54 609.5 20. Dezember 1996 (20.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten außer US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Mühlenstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NASHED, Norman [FR/DE]; Margaretenweg 24, D-14532 Stahnsdorf (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GR, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).		Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.
(54) Title: THERAPEUTIC GESTAGENS FOR THE TREATMENT OF PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER (54) Beschreibung: THERAPEUTISCHE GESTAGENE ZUR BEHANDLUNG VON PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER (57) Abstract The invention relates to the use of a therapeutic gestagen (for example drospirenon, cyproteron acetate, dienogest) for the production of a medicament for the treatment of Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), possibly in combination with a natural or synthetic oestrogen (for example estradiol or ethinyl estradiol). (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung eines therapeutischen Gestagens (z.B. Drospirenon, Cyproteronacetat, Dienogest) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), gegebenenfalls in Kombination mit einem natürlichen oder synthetischen Estrogen (z.B. Estradiol bzw. Ethinylestradiol).		

Therapeutische Gestagene zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorder

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von therapeutischen Gestagenen zur
5 Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD).

Eine akurate Diagnose und eine effektive Behandlung sind wesentlich, um diese Störung
zu behandeln beziehungsweise zu lindern. Nur bei etwa 25 % der Frauen, die über PMDD
berichten, wird die Diagnose bestätigt, wenn die Symptome über einen weiteren Cycluss
10 beobachtet werden. Die wichtigsten Symptome sind eine gedrückte Stimmungslage,
Reizbarkeit, Unmut und das Gefühl, außer Kontrolle zu sein. Gewöhnlich liegt das erste
Auftreten von PMDD bei Ende 20, obwohl die Patientinnen gewöhnlicherweise nicht vor
Mitte 30 in Erscheinung treten.

15 PMDD manifestiert sich durch das Auftreten von mindestens 5 der unten aufgeführten 11
Symptome, diese müssen premenstruell schwerwiegend auftreten und postmenstruell
nachlassen. Diese 5 Symptome müssen mindestens ein dysphorisches Symptom
(Reizbarkeit, Gemütsschwankungen, Angstzustände oder Depressionen) umfassen.
Mehrere physische Symptome werden als ein Symptom gezählt.

20

Kriterien für das Vorliegen von Premenstrual Dysphoric Disorder

Bei der prospektiven Evaluierung durch Aufzeichnung der Symptome durch die Patientin
über 2 oder 3 Menstruationscyclen treten 5 (oder mehr) der nachfolgend aufgezählten
Symptome während der letzten Woche der Lutealphase auf, treten aber postmenstruell
25 nicht mehr auf. Mindestens eines der Symptome muß das 1., 2., 3. oder 4. nachstehende
Symptom sein.

1. Merklich gedrückte Gemütslage, Gefühle von Hoffnungslosigkeit oder
Selbstzweifel
- 30 2. Merkliche Angstgefühle, Anspannung, Gefühl des "auf der Kippe stehen"
3. Merkliche gefühlsbetonte Neigungen (z.B. plötzliches sich traurig oder weinerlich
fühlen oder erhöhte Empfindlichkeit für Zurückweisungen)
4. Anhaltende und merkliche Unmutgefühle oder Reizbarkeit oder Zunahme von
interpersonelle Konflikten
- 35 5. Abnehmendes Interesse an den üblichen Aktivitäten (z.B. Arbeit, Schule, Freunde,
Hobbies)
6. Subjektive Wahrnehmung von Konzentrationsschwierigkeiten
7. Lethargie, leichte Erschöpfbarkeit oder merklicher Mangel an Energie

8. Merkliche Änderung des Appetits, Überessen oder spezielle Eßbegierden
9. Schlafsucht oder Schlaflosigkeit
10. Subjektives Gefühl des Überwältigtseins oder des außer Kontrolleseins
11. Andere physische Symptome, wie Brustspannen oder Aufgetriebensein,
- 5 Kopfschmerzen, Gelenk- oder Muskelschmerzen, Schwebefühl, Gewichtszunahme.

Die aufgezählten Störungen müssen merklich arbeitsmäßige oder schulische oder die üblichen sozialen Aktivitäten und die Beziehungen zu Anderen beeinträchtigen. Die

10 Störungen dürfen nicht eine Verschlimmerung der Symptome anderer Störungen sein (z.B. größere depressive Störung, panische Störung, dysthyme Störung der Persönlichkeitsstörung).

Im übrigen wird auf die in DSM-IV, American Psychiatric Association: Diagnostic and

15 Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Washington, DC. American Psychiatric Association, 1994, S. 715 ff, "Premenstrual Dysphoric Disorder", verwiesen.

Weil die Symptome von PMDD mit dem Progesteroncyclus zusammenzuhängen scheinen, bestand die Hoffnung, daß hormonale Therapien zur Behandlung der PMDD

20 hilfreich sein könnten. Diese Hoffnung hat sich nicht bestätigt; Hormontherapien führen lediglich zu gemischten Ergebnissen. Hormonantagonisten sind eher für die Behandlung somatischer Symptome des premenstruellen Symptoms (PMS) als von PMDD angezeigt.

Bisher werden selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRIs; z.B. Fluoxetine,

25 Sertraline) sowie andere psychotrope Wirkstoffe (z.B. Alprazolam) als am wirksamsten zur symptomatischen Behandlung von PMDD angesehen.

Eine Behandlung mit diesen Verbindungen kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen; außerdem können mit psychotropen Wirkstoffen nur ein Teil der das

30 Krankheitsbild PMDD ausmachenden Symptome gelindert werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein wirksames Arzneimittel zur Behandlung von PMDD anzugeben, das die Nachteile der bisher verwendeten Arzneimittel vermeidet.

35 Es wurde gefunden, daß therapeutische Gestagene zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von PMDD verwendet werden können. Dies ist sehr überraschend, da hormonelle Behandlungen zwar schon in Betracht gezogen worden waren, sich aber als nicht hilfreich herausstellten.

Unter therapeutischen Gestagenen sind solche Gestagene zu verstehen, die neben ihrer gestagenen Wirkung ein für therapeutische Zwecke günstiges Partialprofil aufweisen, d.h. die zusätzlich eine antiandrogene und gegebenenfalls auch eine antimineralcorticoide Wirkung ausüben. Diese zusätzliche Wirkung muß bereits bei einer Dosierung auftreten, bei der auch ein gestagener Effekt auftritt.

Beispiele für derartige, erfindungsgemäß zu verwendende therapeutische Gestagene sind Cyproteronacetat, Dienogest und insbesondere Drospirenon. Während die beiden ersten gestagene und antiandrogene Wirkung aufweisen, verfügt Drospirenon wie das natürliche Progesteron über eine zusätzliche antimineralcorticoide Wirkung. Im Gegensatz zum natürlichen Hormon wird es auch nach oraler Gabe bioverfügbar.

Die genaue Entstehungsgeschichte von PMDD ist bisher noch unbekannt. Sowohl die Fluktuation ovarieller Steroidhormone als auch die Wasserretention in der Lutealphase des Menstruationscyclus spielen nachweislich eine Rolle bei PMDD. Es scheint dabei eine Interaktion zwischen den ovariellen Steroidhormonen und Neurotransmittern, wie z.B. dem Serotonin, zu geben.

Durch die antiandrogene Wirkung von therapeutischen Gestagenen werden die Symptome von PMDD gelindert. Erhöhte Testosteronspiegel während der späten Lutealphase wurden zur Erklärung der irritativen und impulsiven Erscheinungsform, die den premenstruellen, leicht auf Reize ansprechenden Zustand von PMDD kennzeichnen, herangezogen. Testosteronspiegel, insbesondere des freien Testosterons, korrelieren positiv mit premenstrueller Reizbarkeit (Eriksson E et al., Serum Levels of Androgens are Higher in Women with Premenstrual Irritability and Dysphoria than in Controls, Psychoneuroendocrinology 1992; 17: 195-204).

Außerdem wird auch eine Besserung der allgemeinen Gemütslage (general mood symptoms) durch die Behandlung mit einem therapeutischen Gestagen erreicht. Dies mußte umso mehr überraschen, als bisher zur Behandlung nur psychotrope Wirkstoffe verwendet worden waren. Diese Besserung wird in einer "Quality of Life"-Studie belegt.

Aufgrund der antimineralcorticoiden Eigenschaften des Gestagens Drospirenon tritt eine Erleichterung der physischen Symptome wie Brustspannen oder Aufgetriebensein, Kopfschmerzen, Schwebefühl oder Gewichtszunahme mit einem Engegefühl durch die Kleidung, Schuhe oder Ringe ein.

Ein erfindungsgemäßes Arzneimittel kann entweder ein therapeutisches Gestagen alleine oder ein therapeutisches Gestagen in Kombination mit einem Estrogen enthalten. Als Estrogenen sind sowohl natürliche als auch synthetische Estrogene geeignet.

- 5 Die Dosierung der therapeutischen Gestagene soll 0,5 mg bis weniger als 5 mg, vorzugsweise 1,0 bis 4,0 mg pro Tag im Falle des Drospirenons oder einer wirkequivalenten Menge eines anderen therapeutischen Gestagens betragen.

- 10 Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt.

Als Estrogene kommen alle natürlichen und synthetischen, als estrogen wirksame bekannten Verbindungen in Frage.

- 15 Als natürliche Estrogene sind dies insbesondere Estradiol sowie auch dessen länger wirkende Ester wie das Valerat etc. oder Estriol.

- 20 Vorzugsweise sind jedoch synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol, 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol (WO 88/01275), 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 α ,17 β -triol (WO 91/08219) oder die 15,15-Dialkyl-Derivate des Estradiols, und hiervon insbesondere das 15,15-Dimethylestradiol, zu nennen. Als synthetisches Estrogen ist Ethinylestradiol bevorzugt.

- 25 Auch die kürzlich bekannt gewordenen Estratrien-3-amidosulfonate (WO 96/05216 und WO 96/05217), abgeleitet vom Estradiol oder Ethinylestradiol, die sich durch geringe hepatische Estrogenität auszeichnen, sind als Estrogene zur gemeinsamen Verwendung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet.

- 30 Schließlich seien noch die 14 α ,15 α -Methylensteroidoide aus der Estranreihe, insbesondere das 14 α ,15 α -Methylen-17 α -estradiol sowie die entsprechenden 3-Amidosulfonat-Derivate erwähnt.

- Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,010 bis 0,05 mg Ethinylestradiol oder 1,0 bis 3,0 mg täglich entspricht.

- 35 Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff, das therapeutische Gestagen, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, mit den in der Galenik

gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmacks-
korrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees,
5 Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel
Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsaamenöl, geeignet. Zur Erhöhung der
Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder
10 Benzylalkohol, zugesetzt werden.

Das therapeutische Gestagen, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, kann
auch kontinuierlich durch ein intrauterines Freisetzungssystem (IUD) appliziert werden;
die Freisetzungsrates der aktiven Verbindung(en) wird dabei so gewählt, daß die täglich
15 freigesetzte Dosis innerhalb der bereits angegebenen Dosierungsbereiche liegt.

Im Falle eines ausschließlich ein therapeutisches Gestagen enthaltendes Mono-Präparates
kann dieses zur Verabreichung täglicher Dosierungseinheiten über den gesamten
Menstruationscyclus ausgebildet sein.

20 Gemäß einer Variante der Erfindung wird das Arzneimittel zur Behandlung von PMDD
nur während der lutealen Phase des Cyclus, begonnen frühestens mit Tag 10 bis zum Ende
des Cyclus, gewöhnlich bis zum Tag 28, verabreicht. Auch eine längere Verabreichung ist
denkbar.

25 Wird das therapeutische Gestagen gemäß vorliegender Erfindung in Kombinations-
präparaten zusammen mit einem Estrogen eingesetzt, können diese Präparate zur
kontinuierlichen, sequentiellen oder cyclischen Verabreichung der Wirkstoffe vorgesehen
sein.

30 Unter kontinuierlicher Verabreichung ist hier die tägliche gemeinsame Verabreichung
beider Wirkstoffe gemeint.

Sequentielle Verabreichung bedeutet Verabreichung des therapeutischen Gestagens ab
35 frühestens Tag 10 bis zum Ende des Cyclus. Vorzugsweise ist hier die Verabreichung
vom Tag 10 bis 28 gemeint. Gemeinsam mit dem Gestagen wird das Estrogen
verabreicht, getrennt oder in derselben Dosierungseinheit. Zusätzlich wird das Estrogen
außerdem an einigen oder allen der gestagen-freien Tagen verabreicht.

Mit cyclischer Verabreichung ist die Verabreichung beider Wirkstoffe ab dem ersten Cyclustag bis zu einem vor dem letzten Cyclustag, vorzugsweise Tag 21 bis Tag 23, liegenden Zeitpunkt gemeint.

5

Aufgrund der ovulationshemmenden Eigenschaften des therapeutischen Gestagens bzw. der Kombinationspräparate aus Gestagen und Estrogen sind diese Präparate auch zur Kontrazeption geeignet, wenn die aktiven Bestandteile in hierfür ausreichender Menge enthalten sind. Diese Präparate werden daher vorzugsweise zur symptomatischen

10 Behandlung von Frauen im reproduktionsfähigen Alter mit mittleren bis schwerwiegenden Symptomen von PMDD eingesetzt. In diesem Fall findet die Verwendung des therapeutischen Gestagens vorzugsweise mit einem synthetischen Estrogen, wie Ethinylestradiol, statt.

15 Kombinationspräparate eines therapeutischen Gestagens mit einem natürlichen Estrogen, insbesondere Estradiol, können vorzugsweise zur symptomatischen Behandlung mittlerer bis schwerwiegender Symptome von PMDD bei perimenopausalen Frauen zum Einsatz kommen. Die Perimenopause beginnt mit dem Auftreten der klimakterischen Symptome und endet ein Jahr nach der Menopause, der letzten Menstruation.

20

In besonders schwerwiegenden Fällen von PMDD kann das erfindungsgemäße Arzneimittel auch in Verbindung mit einem psychotropen Medikament der eingangs erwähnten Art verwendet werden.

25 Das nachfolgende Beispiel dient der näheren Erläuterung der Erfindung:

Fertile Frauen, die gemäß den oben angeführten Kriterien 1. bis 11. als PMDD-Patientinnen eingestuft wurden, werden über mindestens 4 Cyclen, jeweils vom Tag 1 bis Tag 21 des Cyclus täglich oral mit einer Menge von 3 mg Drospirenon gemeinsam mit
30 30 µg Ethinylestradiol behandelt. Daran schließen sich 7 Tage ohne Einnahme oder 7 tägliche Placebos an. Nach einer Behandlung über 4 bis 6 Cyclen werden die zu den Kriterien 1. bis 11. gehörenden Symptome erneut sorgfältig bewertet. Bei allen behandelten Frauen wird eine signifikante Besserung bezüglich mindestens eines der vor Beginn der Behandlung aufgetretenen Symptome, aber nicht nur des 11. Symptoms,
35 beobachtet.

Patentansprüche

1. Verwendung eines therapeutischen Gestagens zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD).
2. Verwendung von Drospirenon, Cyproteronacetat, Dienogest gemäß Anspruch 1.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 gemeinsam mit einem Estrogen.
4. Verwendung gemäß Anspruch 3 gemeinsam mit einem synthetischen Estrogen.
5. Verwendung gemäß Anspruch 4 gemeinsam mit Ethinylestradiol.
6. Verwendung gemäß Anspruch 3 gemeinsam mit einem Estrogensulfamat.
7. Verwendung gemäß Anspruch 3 gemeinsam mit einem natürlichen Estrogen.
8. Verwendung gemäß Anspruch 7 gemeinsam mit Estradiol, Estradiolvalerat oder einem anderen Estradiolester.
9. Verwendung gemäß Anspruch 1 ausschließlich während der lutealen Phase des weiblichen Menstruationscyclus.
10. Verwendung gemäß Anspruch 9 von Tag 10 bis 28 des Menstruationscyclus.
11. Verwendung von Drospirenon gemäß Anspruch 1 in einer Menge von 0,5 mg bis weniger als 5 mg täglich.
12. Verwendung von Ethinylestradiol gemäß Anspruch 5 in einer Menge von 0,010 bis 0,05 mg täglich.
13. Verwendung von Estradiol gemäß Anspruch 8 in einer Menge von 1,0 bis 3,0 mg täglich.

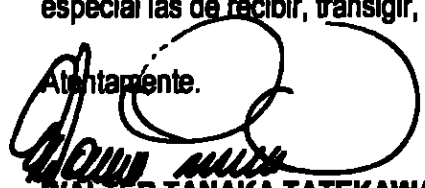
Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Ciudad

*Referencia: Poder- Remisión de información a la solicitud de
patente N° 01-3045*

Yo, WALTER TANAKA TATEKAWA, mayor de edad, identificado con la cédula de ciudadanía No. 16.251.923 expedida en Palmira (Valle), domiciliado y residente en la ciudad de Barranquilla, actuando su calidad de Suplente del Gerente, en nombre y representación de la sociedad PROCAPS S.A., con NIT 890.106.527-5, manifiesto que confiero poder especial, amplio y suficiente al doctor **LUIS FERNANDO RINCÓN CUELLAR**, abogado en ejercicio, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.532.186 de Bogotá y con tarjeta profesional número 113.438 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, para que adelante y lleve hasta su culminación una remisión de información en relación a la patentabilidad de la solicitud de la referencia titulada "**DROSPIRENONA PARA TERAPIA DE REEMPLAZO DE HORMONAS**", cuyo solicitante es **SCHERING AKTIENGESellschaft**.

Mi apoderado cuenta con amplias facultades para el ejercicio del presente poder, en especial las de recibir, transigir, sustituir, reasumir y desistir.

Atentamente.


WALTER TANAKA TATEKAWA
REPRESENTANTE LEGAL
PROCAPS S.A.
C.C. 16.251.923

F. Atras.

Acepto,


LUIS FERNANDO RINCON CUELLAR
C.C. 79.532.186 de Bogotá
T.P. 113.438 del C.S.J.

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL

DECRETO 860 DE 1970 - ART. 68

MARIA DEL S. ROMAN DE ARTETA - NOTARIA SEGUNDA DE BARRANQUILLA

CERTIFICA

En Barranquilla a los 14 dias del mes de agosto de 2004. Firmaron esta diligencia en su presencia: Marta Lopez Florencia Florencia

Ponemos de las cédulas

16251923



Expedidos en

palmar

y en su

que antecede y esta autenticada con sus firmas

Marta Lopez Florencia Florencia



Concurrentes

REPÚBLICA DE COLOMBIA

NOTARIA SEGUNDA DE BARRANQUILLA

LA NOTARIA Marta Lopez

14

Boletín de la Notaría de Barranquilla

169



***** Pag.01
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
06*****
CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL
O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A. -----

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA,

C E R T I F I C A

Que por Escritura Publica Nro. 1190 del 22 de Julio de 1,976,
otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, -----
inscrita en esta Camara de Comercio, el 28 de Julio de 1,976 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 Publica Nro. 1307 del 28 de Junio de 1,979,
otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, -----
inscrita en esta Camara de Comercio, el 23 de Julio de 1,979 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 Publica Nro. 3810 del 31 de Dic/bre de 1,980,
otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, -----
inscrita en esta Camara de Comercio, el 30 de Enero de 1,981 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 Publica Nro. 3755 del 10 de Nov/bre de 1,983,
otorgada en la Notaria Unica de Soledad, -----
inscrita en esta Camara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1,983 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 Publica Nro. 3615 del 6 de Dic/bre de 1,996,
otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla -----
inscrita en esta Camara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1,996 bajo

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

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

PROCAPS S.A. -----

el No. 67,218 del 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 Publica Nro. 3775 del 18 de Dic/bre de 1,996,
otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla -----
inscrita en esta Camara de Comercio, el 23 de Enero de 1,997 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	mm/dd/aaaa	Notaria	No.Ins o Reg	mm/dd/aaaa
39	1/18/1979	Notaria 3a. de Barranquilla	9,452	1/24/1979
992	4/30/1981	Notaria 1a. de Barranquilla	13,112	5/ 6/1981
1,464	8/27/1982	Notaria Unica de Soledad	15,533	9/ 8/1982
2,744	8/18/1983	Notaria Unica de Soledad	17,416	8/26/1983
3,826	7/16/1984	Notaria Unica de Soledad	19,554	7/27/1984
3,835	8/26/1985	Notaria Unica de Soledad	22,230	9/ 4/1985
2,260	9/10/1986	Notaria Unica de Soledad.	24,995	9/15/1986
1,849	7/11/1989	Notaria 2a. de Barranquilla	33,909	7/13/1989
444	2/21/1990	Notaria 2a. de Barranquilla	36,101	3/16/1990
3,090	12/17/1991	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1/28/1992
269	2/ 1/1993	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	2/16/1993
2,342	7/28/1993	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	8/10/1993
3,652	11/ 9/1993	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	11/22/1993
3,615	12/ 6/1996	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	12/20/1996
89	1/16/1997	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1/23/1997
2,070	7/17/1997	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	7/31/1997
2,281	8/ 4/1997	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	8/14/1997
765	4/22/1999	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	4/23/1999
459	2/21/2001	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2/23/2001
2,608	10/ 5/2001	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	11/ 8/2001
1,730	7/29/2004	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	8/26/2004

C E R T I F I C A

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

DENOMINACION O RAZON SOCIAL: -----

PROCAPS S.A. -----

Sigla: PROCAPS -----

DOMICILIO PRINCIPAL: BARRANQUILLA -----

Nit No. 890,106,527-5 -----

MATRICULA MERCANTIL: 24,802 -----

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



***** Pag.02
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

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

PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales
CL 80 # 78B -201
de la ciudad de BARRANQUILLA

C E R T I F I C A

DURACION: El termino de duracion de la sociedad se fijo hasta el
18 de Agosto del ano 2,073. -----

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-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 y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-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, d) 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. e) La compra, venta, exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. f) 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; g) Prestar los servicios de asesoria 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, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, de-

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

170

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

PROCAPS S.A. -----

sarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, 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 o 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 obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL:	Nro.Acciones	Valor Accion
AUTORIZADO:		
\$*****2,000,000,000.00	2,000,000.00	1,000.00
SUSCRITO:		
\$*****1,212,449,000.00	1,212,449.00	1,000.00
PAGADO:		
\$*****1,212,449,000.00	1,212,449.00	1,000.00

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 requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con

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



***** Pag.03
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

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

PROCAPS S.A. -----

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

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

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

PROCAPS S.A. -----

ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un gerente general con su respectivo suplente, quienes tambien ejerceran la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el presidente y el vicepresidente. 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 superior al equivalente en pesos colombianos 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 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. Las demas funciones que les correspondan como representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El gerente lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades.-----

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 116 del 27 de Junio de 1,997, correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla de la sociedad: -----
PROCAPS S.A. -----
cuya parte pertinente se inscribio en esta Camara de Comercio, el 15 de Agosto de 1,997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo,
y por Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2,000, correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla de la sociedad: -----
PROCAPS S.A. -----
cuya parte pertinente se inscribio en esta Camara de Comercio, el 29 de Mayo de 2,000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos: -----

J U N T A D I R E C T I V A

Principales	Suplentes
1. Minski Gontovnik Ruben	Minski Zilberblum Elliot
2. Minski Gontovnik Meyer	Minski Deitel Daniel
3. Minski Gontovnik Jose	Minski Sharon

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 116 del 27 de Junio de 1,997, correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla de la sociedad: -----
PROCAPS S.A. -----
cuya parte pertinente se inscribio en esta Camara de Comercio, el 15 de Agosto de 1,997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos: -----

Cargo	Nombre	Identificacion
-------	--------	----------------

***** C O N T Í N U A *****