



No. 11-164599- -00003-0000

Fecha: 2012-09-12 16:17:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 38

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

1. Oposición a solicitud de:

- ☒ Patente de invención
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: 11 164.599

Solicitante: TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED

Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Título de la Nueva Creación: PREPARACIÓN DE SÓLIDO QUE PRESENTA PROPIEDAD DE DISOLUCIÓN MEJORADA DE UN MEDICAMENTO A PARTIR DE LA MISMA

Gaceta: 647

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural ☒ Persona Jurídica
PROCAPS S.A.

Nombre o denominación /Razón social completa

WALTER TANAKA TATEKAWA

Nombre del representante legal

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

Número 890106527-5 _____

Dirección. CALLE 80 78B 201 _____ Ciudad BARRANQUILLA

Teléfono 055 3719900 Fax: _____ Correo electrónico _____

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

3. Datos del representante o apoderado:

MORENO BOHORQUEZ ELIANA ISaura

51.975.664

83823

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección del representante

CRA 13 119-95 OFICINA 104

Dirección electrónica
negocios@optimum-co.com

No. Fax
(571)6121979

Número telefónico
(571)2131213

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

4. Fundamentos de la oposición

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

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

Prórroga:

SI

☐

NO

☐

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poder, si fuera el caso.
- ☒ Fundamentos de la oposición. Se anexan 6 folios (obligatorios indicar cuántos).
- ☒ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 19 folios (obligatorios indicar cuántos)
- ☒ Copias para traslado.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

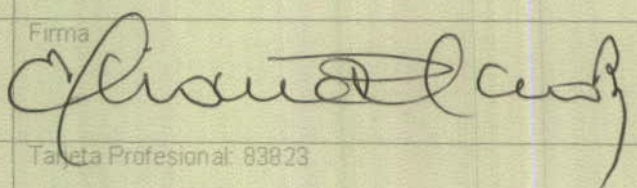
6. Firma

Nombre del Firmante

ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ

CC: 51.975.664

Firma



Tarjeta Profesional: 83823

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0093732

Bogotá D.C., Septiembre 12 de 2012 - 14:47:30

RECIBIDO DE : PROCAPS S.A. NI 890.106.527

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	144688353	29/08/2012	3.780.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	315.000.00	315.000.00
				\$315.000.00

SON: **TRESCIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-164599- -00003-0000

Fecha: 2012-09-12 16:17:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 38

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 12 de 2012 - 14:47:31

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

Referencia : Expediente N° 11 164599
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
*"PREPARACIÓN DE SÓLIDO QUE PRESENTA
PROPIEDAD DE DISOLUCIÓN MEJORADA DE UN
MEDICAMENTO A PARTIR DE LA MISMA"*
Solicitante : TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 647 del 29 de junio de 2012

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad PROCAPS S.A. conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada *"PREPARACIÓN DE SÓLIDO QUE PRESENTA PROPIEDAD DE DISOLUCIÓN MEJORADA DE UN MEDICAMENTO A PARTIR DE LA MISMA"*, cuyo titular es TAKEDA

PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

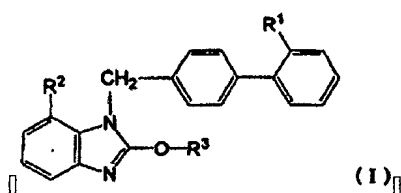
1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular amlodipino. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 30 de noviembre de 2011, reivindicando prioridad bajo la solicitud JP20090111381 del 2009-04-30; y, JP20100068625 del 2010-03-24; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 647 del 29 de junio de 2012, cuya publicación internacional corresponde a la WO2010126168 del 2010-11-04.

2.2. La solicitud colombiana 11 164599 objeto de la presente oposición, comprende Se proporciona una preparación sólida que comprende (i) un compuesto representado por la fórmula (I):



o una sal de la misma; (ii) un alcohol de azúcar y (iii) un antagonista de calcio; la cual es superior en propiedad de disolución y estabilidad.

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO2004080488 publicada el 23 de septiembre de 2004.

2.4. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción revela una combinación farmacéutica sinérgica para la prevención de desórdenes

Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 Tel. (571) 2 13 12 13 - 6 20 50 21 - Fax. (571) 6 12 19 79

E-mail: negocios@optimum-co.com - www.optimum-co.com

Bogotá Colombia

cardiovasculares con composiciones que comprende activos eficaces contra la hipertensión donde ésta anterioridad según la descripción contiene ácido acético salicílico como componente A, un inhibidor de HMG- CoA reductasa como componente B y un antihipertensivo como componente C, tal como amlodipino (según la reivindicación 6 de dicho documento D1). Por su parte esta anterioridad D1 define literalmente que además de los inhibidores de HMG- Coa reductasa citados se encuentran antihipertensivos de los antagonistas del calcio, diuréticos, antagonistas de angiotensina o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y en la reivindicación 6 de D1 se especifica el uso de amlodipino en la composición. Como tal, también revela dentro de la descripción constituyentes tales como manitol y sorbitol entre otros. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud se deriva de manera evidente de esta anterioridad, de manera que visto dicho documento D1 en combinación con el conocimiento medio de una persona versada en la materia, puede llegar a combinar varias sustancias que comprende activos eficaces contra la hipertensión y prevención de desórdenes cardiovasculares, por lo que la presente solicitud carece de nivel inventivo.

2.5. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de ALTURA INVENTIVA.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 11 164599 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.8. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*. A la fecha de prioridad, 30 de abril de 2009, a partir del documento D1 en combinación con el conocimiento medio de una persona versada en la materia, puede llegar de manera evidente a compuesto que comprende: (i) fórmula (I) o una sal de la misma; (ii) un alcohol de azúcar y (iii) un antagonista de calcio; la cual es superior en propiedad de disolución y estabilidad, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con uno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada ***“PREPARACIÓN DE SÓLIDO QUE PRESENTA PROPIEDAD DE DISOLUCIÓN MEJORADA DE UN MEDICAMENTO A PARTIR DE LA MISMA”***, cuyo titular es **TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 647 del 29 de junio de 2012.

3. PRUEBAS

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

- D1: WO2004080488 publicada el 23 de septiembre de 2004.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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

5. ANEXOS

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

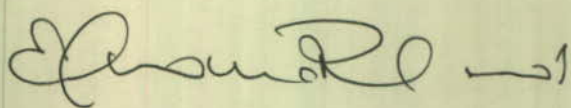
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: WO2004080488 publicada el 23 de septiembre de 2004.

6. NOTIFICACIONES

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

Señor director,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

ANEXO 1

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. September 2004 (23.09.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/080488 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 45/06, 31/616, 31/22, 31/366, 31/40, 31/405, 31/47, 31/505
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001904
- (22) Internationales Anmeldedatum:
26. Februar 2004 (26.02.2004)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
103 10 286.8 10. März 2003 (10.03.2003) DE
103 15 618.6 4. April 2003 (04.04.2003) DE
103 51 648.4 5. November 2003 (05.11.2003) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WAGENER, Gilbert [DE/DE]; Bornekamp 6, 59423 Unna (DE). ELMAHDI, Khairy [DE/DE]; Bfeuweg 14, 50226 Frechen (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ACETYL SALICYLIC ACID COMBINATION PREPARATION FOR PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISORDERS

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSPRÄPARATE VON ACETYLSALICYLSÄURE ZUR PRIMÄREN PRÄVENTION VON HERZKREISLAUFERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a combination containing acetyl salicylic acid (component A), an HMG CoA reductase inhibitor (component B) and, optionally, an anti-hypertensive substance (component C) for primary prevention of cardiovascular disorders in patients running a high risk of suffering from a cardiovascular disorder. The invention also relates to medicaments containing said combination and to methods for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Kombination enthaltend Acetylsalicylsäure (Komponente A), einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Komponente B) und gegebenenfalls eine antihypertensive Substanz (Komponente C) zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu erkranken. Arzneimittel enthaltend diese Kombination und Verfahren zu ihrer Herstellung.

WO 2004/080488 A2

Kombinationspräparate von Acetylsalicylsäure zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Kombination enthaltend Acetylsalicylsäure (Komponente A), einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Komponente B) und gegebenenfalls eine anti-hypertensive Substanz (Komponente C) zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislauf-erkrankung zu erkranken, Arzneimittel enthaltend diese Kombination und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Verbindung der Komponente A ist dem Fachmann gut bekannt. Es ist Acetylsalicylsäure, die vor allem zur sekundären (Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Brit. Med. J. 1994, 308, 81-106) aber auch zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen eingesetzt wird (U.S. Preventive Services Task Force: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. Ann. Intern. Med. 2002, 136, 157-160). Speziell bei der Behandlung von Bluthochdruckpatienten mit einem blutdrucksenkenden Mittel wird bei zusätzlicher Verabreichung von Acetylsalicylsäure ein signifikant positiver Effekt bezüglich der primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen beobachtet (Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial, THE LANCET 351, 1998, 1755-1762).

Die Verbindungen der Komponente B sind dem Fachmann als Lipidspiegelsenker gut bekannt. Es sind HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, zu denen die Klasse der Statine gehört. Die Wirkung der Statine in der primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen durch Senkung des Cholesterinspiegels (Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin, LANCET 360, 2002, 7-22) und auch in der sekundären Prävention (The Scandinavian Simvastatin Survival Study, The Lancet 344, 1994, 1383-1389) ist am Beispiel des Simvastatins beschrieben.

Die Verbindungen der Komponente C sind dem Fachmann als antihypertensive Medikamente gut bekannt. Es sind Kalzium-Antagonisten, zum Beispiel Amlodipin, Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitoren, zum Beispiel Enalapril, Angiotensin II Antagonisten, zum Beispiel Losartan, oder Diuretika, zum Beispiel Hydrochlorothiazid. Es ist bekannt, dass die Verwendung von antihypertensiven Medikamenten (Kalzium-Antagonisten, ACE Inhibitoren oder Diuretika) bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck zu einer Senkung der kardio-vaskulären Morbidität und Mortalität führt (vgl. Studie INSIGHT, ANB-2).

WO99/47123 offenbart die Kombination von Acetylsalicylsäure (ASS) mit einer verschiedenen Anzahl Statinen, insbesondere Pravastatin, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin oder Cerivastatin, sowie die Verwendung dieser Kombination zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut und zur Prävention und Behandlung von Herz-Kreislauf-erkrankungen.

- 5 GB 2 361 185 offenbart eine Kombination enthaltend Hydrochlorothiazid als Blutdruck senkendes Mittel aus der Klasse der Diuretika, Atenolol als Blutdruck senkendes Mittel aus der Klasse der Betablocker, Enalapril als Blutdruck senkendes Mittel aus der Klasse der ACE-Inhibitoren, Atorvastatin als Lipidspiegel senkendes Mittel aus der Gruppe der Statine, Aspirin als Substanz, die die Funktion der Blutplättchen beeinflusst, und Folsäure als Homocysteinspiegel senkendes
10 Mittel. Für diese Kombination wird eine Verwendung in der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen beschrieben.

- US 2003/0049314 beschreibt Kombinationen bestehend aus einem Cholesterinspiegel senkenden Mittel, einem Renin-Angiotensin-Inhibitor und Aspirin. Gegebenenfalls kann die Kombination mit Zusatzstoffen wie zum Beispiel Vitamin B6, Vitamin B12 oder Folsäure ergänzt werden. Für diese
15 Kombinationen wird eine Verwendung in der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen beschrieben.

- Es gibt keinen Hinweis auf eine Kombination enthaltend Acetylsalicylsäure (Komponente A), einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Komponente B) und gegebenenfalls eine antihypertensive Substanz (Komponente C) zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen. Es wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäßen Kombina-
20 tionen unerwartete vorteilhafte Wirkungen insbesondere in einem bestimmten Patientenkollektiv besitzen.

- Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Kombination enthaltend Acetylsalicylsäure als Komponente A, einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor als Komponente B und gegebenenfalls eine
25 antihypertensive Substanz (Komponente C) zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislauf-erkrankung zu erkranken.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin eine Arzneizubereitung enthaltend diese Kombination und ihre Herstellung.

- 30 Bezüglich Einzelheiten zu HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren - die Abkürzung "HMG-CoA" steht hierbei für "3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A" - und insbesondere zu den Statinen wird verwiesen auf die Abhandlungen in Drugs of the Future 1994, 19(6), Seiten 537 - 541 sowie 1995,

20(6), Seite 611 sowie 1996, 21(6), Seite 642. Eine weitere Übersicht über HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ist in Pharmazie in unserer Zeit, 28. Jahrg., Nr. 3, Seiten 147-152 (1999) enthalten.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren stehen im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für alle im Stand der Technik unter diesem Begriff aufgeführten Stoffklassen. Bevorzugt sind unter diesem Begriff Statine, wie sie beispielsweise in EP 247 633, US 5 006 530, EP 33 538, US 4 346 227, EP 5 22 478, EP 491 226, EP 325 130 oder EP 114 027 beschrieben sind.

Bevorzugt aus der Gruppe der Statine sind Pravastatin, Lovastatin (MEVACOR®; US 4 231 938), Simvastatin (ZOCOR®; US 4 444 784), Atorvastatin (LIPITOR®; US 5 273 995), Fluvastatin (LESCOL®; US 5 354 772), Itavastatin ("NK-104", siehe EP 0304 063), Pitavastatin, Rosuvastatin sowie ZD-4522 (siehe EP 521 471; systematischer Name: (+)-(3R,5S)-Bis(7-(4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methansulfonylamino)pyrimidin-5-yl)-3,5-dihydroxy-6(E)-heptensäure, Calciumsalz) oder Cerivastatin (US 5 177 080).

Besonders bevorzugt sind Atorvastatin, Pravastatin, Lovastatin und Simvastatin; insbesondere Simvastatin.

Statine können in Form ihrer Ester oder Lactone oder als Carbonsäure bzw. Salze der Carbonsäure vorliegen. Bei Cerivastatin wird besonders bevorzugt das Natriumsalz (Cerivastatin-Natrium) eingesetzt.

Antihypertensive Substanzen stehen im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für alle im Stand der Technik unter diesem Begriff aufgeführten Stoffklassen. Dazu gehören die Kalzium-Antagonisten, wie zum Beispiel Amlodipin, Nifedipin, Felodipin, die ACE-Inhibitoren, wie zum Beispiel Enalapril, Ramipril, Captopril, Cilazapril, Trandolapril, Fosinopril, Quinapril, Moexipril, Lisinopril und Perindopril, die Diuretika, wie zum Beispiel Chlorthalidon, Indapamid, Bendroflumethiazid, Metolazon, Cyclopenthiazid, Polythiazid, Mefrusid, Ximapid, Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid, und die Angiotensin II Antagonisten, wie zum Beispiel Losartan, Candesartan, Irbesartan, Embusartan, Valsartan und Telmisartan. Die aufgeführten Beispiele sind dem Fachmann gut bekannt und in der einschlägigen Literatur beschrieben.

Bevorzugt aus der Gruppe der Antihypertensiva sind Amlodipin, Nifedipin, Enalapril, Ramipril, Lisinopril, Hydrochlorothiazid, Embusartan, Losartan, Candesartan, Valsartan, Perindopril und Telmisartan.

Besonders bevorzugt sind Amlodipin, Nifedipin, Enalapril, Lisinopril, Hydrochlorothiazid, Losartan, Candesartan, Valsartan, Perindopril und Telmisartan.

Unter primärer Prävention versteht man im Rahmen der vorliegenden Erfindung den Schutz von Patienten vor einer ersten Herz-Kreislauf-erkrankung, die eine Organschädigung zur Folge hat.

Zu dem hier erwähnten Patientenkreis mit erhöhtem Risiko gehören zum Beispiel Patienten mit erhöhtem Blutdruck (Hypertonie), Patienten mit einem Risiko, an Bluthochdruck zu erkranken, 5 Patienten mit renaler Dysfunktion wie zum Beispiel milder renaler Herzinsuffizienz (mild renal failure (MRF)), die einen erhöhten Kreatininspiegel im Blutplasma aufweisen, Patienten mit Diabetes, Patienten mit einem gestörten Glukosestoffwechsel (prä-diabetische Stoffwechsellage), Patienten mit einem erhöhten Body Mass Index (BMI), Patienten, die Angehörige ersten Grades haben, die an einer Herz-Kreislauf-erkrankung leiden oder gelitten haben, und Patienten, die Angehörige ersten Grades haben, die an Diabetes leiden oder gelitten haben. Ein erhöhter Kreatininspiegel liegt insbesondere bei einem Wert von über 1,5 mg/dl bei Männern und 1,4 mg/dl bei 10 Frauen vor. Ein erhöhter BMI liegt insbesondere bei einem Wert von über 25 kg/m² vor. Insbesondere bei Patienten mit Hypertonie liegt ein erhöhtes Risiko vor bei einem Gesamtcholesterinspiegel von über 200 mg/dl und/oder einem LDL-Spiegel (low density lipoprotein) von über 160 mg/dl. Insbesondere bei Patienten mit Diabetes, prä-diabetischer Stoffwechsellage oder 15 renaler Dysfunktion liegt ein erhöhtes Risiko vor bei einem Gesamtcholesterinspiegel von über 170 mg/dl und/oder einem LDL-Spiegel (low density lipoprotein) von über 120 mg/dl. Zu den Patienten mit erhöhtem Blutdruck gehören insbesondere Patienten mit nur geringfügig erhöhtem Blutdruck (120/85 mmHg bis 139/90 mmHg) und Patienten, die bei Vorhandensein eines erhöhten Blutdrucks den erhöhten Blutdruck insuffizient reduziert haben (> 145/95 mmHg). 20

Zu dem hier erwähnten Patientenkreis mit erhöhtem Risiko gehören besonders bevorzugt Patienten mit renaler Dysfunktion wie zum Beispiel milder renaler Herzinsuffizienz (mild renal failure (MRF)), die einen erhöhten Kreatininspiegel im Blutplasma aufweisen, Patienten mit Diabetes oder Patienten mit einem gestörten Glukosestoffwechsel (prä-diabetische Stoffwechsellage). 25 Ebenfalls besonders bevorzugt gehören zu dem hier erwähnten Patientenkreis mit erhöhtem Risiko Patienten mit renaler Dysfunktion wie zum Beispiel milder renaler Herzinsuffizienz (mild renal failure (MRF)), die einen erhöhten Kreatininspiegel im Blutplasma aufweisen, Patienten mit nur geringfügig erhöhtem Blutdruck (120/85 mmHg bis 139/90 mmHg) und Patienten, die bei Vorhandensein eines erhöhten Blutdrucks den erhöhten Blutdruck insuffizient reduziert haben 30 (> 145/95 mmHg).

Die erfindungsgemäßen Kombinationen zeigen bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislauf-erkrankung zu erkranken, ein unerwartetes breites und vielseitiges Wirkungsspektrum. Unter Herz-Kreislauf-erkrankungen werden Erkrankungen verstanden wie Arterio-

16
17
5 sklerose, Schlaganfall, Angina pectoris, Erkrankungen der Kranzgefäße des Herzens, insbesondere der arteriellen Kranzgefäße, Herzversagen, primärem Myokardinfarkt, krankhaften Veränderungen der Gefäßwand, Durchblutungsstörungen, Störungen der Mikrozirkulation, Fettstoffwechselstörungen wie Hyperlipidämie, Dyslipidämie, erhöhte Konzentration von Lipoproteinen im Serum und eventuell eine Verschiebung der Lipoproteinanteile, Hyperlipoproteinämie, Erhöhung sowohl des Serumcholesterins als auch der Serumtriglyceride kombiniert mit erhöhtem VLDL (very low density lipoprotein) und Erhöhung der Chylomikronen im Plasma, nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (= Typ-2-Diabetes), Diabetes, Hyperglykämie, Stoffwechselstörungen wie Störung des Lipidmetabolismus, Defizienz der sauren Lipase, Speicherkrankheiten, insbesondere 10 Fettspeicherkrankheiten, Phytosterolämie, Bluthochdruck, Fettsucht, Thrombosen, Pankreatitis, Verstopfung (Obstipation), Funktionsstörungen des Gehirns, zerebrovaskulärer Insuffizienz, zerebrale Durchblutungsstörungen, Apoplexie, transitorische ischämische Attacken (TIA) und Ohnmacht.

15 Die erfindungsgemäßen Kombinationen erweisen sich als überraschend vorteilhaft bei der primären Prävention von coronaren Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Störung der Hirnleistung, Apoplexie, Durchblutungsstörungen, Störungen des Fettstoffwechsels, Bluthochdruck oder des Diabetes mellitus und insbesondere bei der primären Prävention von Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislauf-erkrankung zu erkranken.

20 Die erfindungsgemäßen Kombinationen erweisen sich ebenfalls als überraschend vorteilhaft bei der primären Prävention von coronaren Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Störung der Hirnleistung, Apoplexie, Durchblutungsstörungen, Bluthochdruck oder des Diabetes mellitus und insbesondere bei der primären Prävention von Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislauf-erkrankung zu erkranken.

25 Von besonderem Interesse ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Kombinationen beim sogenannten cardiac risk management, d.h. bei der Prophylaxe von Herz-Kreislauf-erkrankungen, die durch mehr als einen Risikofaktor beeinflusst bzw. verursacht werden wie z.B. Arteriosklerose, Erkrankungen der Kranzgefäße des Herzens, insbesondere der arteriellen Kranzgefäße, erhöhten Serumlipiden, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Erhöhung sowohl des Serumcholesterins als auch der Serumtriglyceride kombiniert mit erhöhtem VLDL (very low density lipoprotein) und Erhöhung der Chylomikronen im Plasma und Syndrom X. Typische Risikofaktoren sind 30 erhöhter Cholesterinspiegel, erniedrigter HDL-Spiegel, Rauchen, Glukoseintoleranz und Herzvergrößerung. Die Risikofaktoren können abhängig von Alter und Geschlecht des Patienten unterschiedlich sein.

Unter „Hyperlipidämie“ soll ein erhöhter Plasmaspiegel eines oder mehrerer Serumlipide verstanden werden. In dieser Hinsicht ist besonders der LDL-Spiegel von Bedeutung. Als erhöhter Spiegel werden bei Patienten von über 45 Jahren Werte über 130 mg/dl und bei Patienten von unter 45 Jahren Werte über 160 mg/dl angesehen.

- 5 Unter "Dyslipidämie" soll hier entweder eine Hypertriglyceridämie oder eine Hypercholesterinämie, besonders aber eine gemischte Hyperlipidämie verstanden werden, d.h. ein Krankheitszustand mit erhöhtem Cholesterinspiegel (LDL und Gesamtcholesterin) und erhöhtem Triglyceridspiegel. Dies kann assoziiert sein mit einer Verminderung des HDL-(High-Density-Lipoprotein)-Cholesterins im Plasma oder einem gestörten HDL-C/LDL-C-Verhältnis.

- 10 Bei Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen wird bei der Wirkung ein nicht zu erwartender synergistischer Effekt beobachtet. Damit können die eingesetzten Mengen der Komponenten A, B und gegebenenfalls C im Vergleich zur Monotherapie verringert werden.

Der Effekt ist besonders stark bei Patienten mit Bluthochdruck, Patienten mit renaler Dysfunktion wie zum Beispiel milder renaler Herzinsuffizienz (mild renal failure (MRF)), die einen erhöhten

- 15 Kreatininspiegel im Blutplasma aufweisen, Patienten mit Diabetes und Patienten mit einem gestörten Glukosestoffwechsel (prä-diabetische Stoffwechsellage).

Insbesondere wurde gefunden, dass die Kombinationen enthaltend die Komponenten A und B zu überraschenden Effekten bei Patienten führen, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislaufkrankung zu erkranken, aber einen normalen Cholesterinspiegel besitzen.

- 20 Insbesondere wurde gefunden, dass die Kombinationen enthaltend die Komponenten A, B und C zu überraschenden Effekten bei Patienten führen, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislaufkrankung zu erkranken, und einen nur geringfügig erhöhten Blutdruck (120/85mmHg bis 139/90mmHg) besitzen oder Patienten, die bei Vorhandensein eines erhöhten Blutdrucks den erhöhten Blutdruck insuffizient reduziert haben (RR > 145/95mmHg).

- 25 Gegebenenfalls kann es zweckmäßig sein, die erfindungsgemäßen Kombinationen durch Zusatz von einer oder mehreren weiteren Komponenten zu ergänzen. Als Beispiele seien Vitamin C, Vitamin E und L-Arginin genannt. Diese anderen Komponenten können einzeln oder auch gemeinsam zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen zeichnen sich weiterhin durch eine überraschend gute

- 30 Verträglichkeit aus.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen werden bevorzugt in der Humanmedizin eingesetzt, eignen sich jedoch auch für die Veterinärmedizin, insbesondere zur Behandlung von Säugetieren.

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Kombinationen kann parenteral oder oral, bevorzugt oral erfolgen.

5 Unter „Kombinationen“ im Sinne der Erfindung werden nicht nur Darreichungsformen, die alle Komponenten enthalten (sog. Fixkombinationen), und Kombinationspackungen, die die Komponenten voneinander getrennt enthalten, verstanden, sondern auch gleichzeitig oder zeitlich versetzt applizierte Komponenten, sofern sie zur Behandlung oder Prophylaxe derselben Krankheit eingesetzt werden.

10 Die Wirkstoffe der Komponenten A, B und gegebenenfalls C können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wobei es sich um flüssige oder feste Formulierungen handeln kann. Beispiele sind Tabletten, Dragees, Pillen, Kapseln, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen, Säfte.

15 Da die erfindungsgemäßen Kombinationen gut verträglich und teilweise bereits in niedrigen Dosierungen wirksam sind, lassen sich die verschiedensten Formulierungsvarianten realisieren. So besteht zum einen die Möglichkeit die Einzelkomponenten getrennt zu formulieren. In diesem Fall müssen die Einzelkomponenten A, B und gegebenenfalls C nicht unbedingt zur gleichen Zeit eingenommen werden, vielmehr kann eine zeitlich versetzte Einnahme zur Erreichung optimaler Effekte vorteilhaft sein. Bei einer solchen getrennten Darreichung bietet es sich an, die Formu-
20 lierungen der Einzelkomponenten, beispielsweise Tabletten oder Kapseln, gleichzeitig nebeneinander in einem geeigneten Primärpackmittel zu kombinieren. In dem Primärpackmittel befinden sich die Komponenten jeweils in getrennten Behältern, bei denen es sich z.B. um Röhrchen, Fläschchen oder Blisterpackungen handeln kann. Eine solche getrennte Verpackung der Komponenten in einem gemeinsamen Primärpackmittel wird auch als Kit bezeichnet.

25 Als weitere Formulierungsvariante für die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich vorzugsweise auch fixe Kombinationen. Unter „fixe Kombination“ sollen hier solche Arzneiformen verstanden werden, in denen die Komponenten gemeinsam in einem festgelegten Mengenverhältnis vorliegen. Solche fixen Kombinationen können beispielsweise als perorale Lösungen realisiert werden, bevorzugt handelt es sich jedoch um feste orale Arzneizubereitungen, z.B.
30 Kapseln oder Tabletten.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen werden bis zu 3x täglich dosiert, bevorzugt sind solche Kombinationen, die eine 1x tägliche Applikation erlauben.

Der synergistische Effekt der erfindungsgemäßen Kombinationen wird vorzugsweise beobachtet, wenn die erfindungsgemäßen Kombinationen 0,01 bis 20 mg/kg, insbesondere 0,1 bis 5 mg/kg Wirkstoff der Komponente A, 0,001 bis 30 mg/kg, insbesondere 0,005 bis 10 mg/kg Wirkstoff der Komponente B und gegebenenfalls 0,001 bis 30 mg/kg, insbesondere 0,005 bis 10 mg/kg Wirkstoff der Komponente C jeweils bezogen auf kg Körpergewicht des Patienten bei oraler Applikation enthalten.

Des Weiteren wird der synergistische Effekt der erfindungsgemäßen Kombinationen vorzugsweise beobachtet, wenn die erfindungsgemäßen Kombinationen als Komponente A Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 5 bis 500 mg, vorzugsweise in einer Dosierung von 50 bis 350 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 100 mg, als Komponente B Atorvastatin in einer Dosierung von 1 bis 200 mg, vorzugsweise in einer Dosierung von 5 bis 80 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 20 bis 40 mg, Simvastatin in einer Dosierung von 2,5 bis 160 mg, vorzugsweise in einer Dosierung von 5 bis 80 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 10 bis 40 mg, Pravastatin in einer Dosierung von 2 bis 100 mg, vorzugsweise in einer Dosierung von 5 bis 80 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 20 bis 40 mg, oder Lovastatin in einer Dosierung von 5 bis 200 mg, vorzugsweise in einer Dosierung von 5 bis 80 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 10 bis 40 mg und gegebenenfalls als Komponente C Amlodipin in einer Dosierung von 0,1 bis 100 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 2,5 bis 20 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 5 bis 10 mg, Enalapril in einer Dosierung von 0,1 bis 200 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 5 bis 40 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 10 bis 20 mg, Lisinopril in einer Dosierung von 0,1 bis 200 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 5 bis 40 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 10 bis 20 mg, Perindopril in einer Dosierung von 0,1 bis 100 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 2 bis 16 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 4 bis 8 mg, Hydrochlorothiazid in einer Dosierung von 0,1 bis 100 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 6,25 bis 50 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 12,5 bis 25 mg, Losartan in einer Dosierung von 1 bis 200 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 5 bis 150 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 50 und 100 mg, Candesartan in einer Dosierung von 1 bis 200 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 4 bis 32 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 8 bis 16 mg, Valsartan in einer Dosierung von 1 bis 500 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 40 bis 320 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 80 bis 160 mg oder Telmisartan in einer Dosierung von 1 bis 200 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 20 bis 120 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 40 bis 80 mg enthalten.

Ebenfalls vorzugsweise wird der synergistische Effekt der erfindungsgemäßen Kombinationen beobachtet, wenn die erfindungsgemäßen Kombinationen als Komponente C Nifedipin in einer

Dosierung von 5 bis 120 mg, bevorzugt in einer Dosierung von 5 bis 60 mg, besonders bevorzugt in einer Dosierung von 15 bis 30 mg enthalten.

Besonders bevorzugt ist eine Kombination enthaltend Acetylsalicylsäure, Simvastatin und Nifedipin.

- 5 Der synergistische Effekt der erfindungsgemäßen Kombinationen wird vorzugsweise beobachtet, wenn die Komponenten A und B der erfindungsgemäßen Kombinationen in einem Verhältnis von 2 : 1 bis 100 : 1, bevorzugt 2 : 1 bis 10 : 1, besonders bevorzugt 2,5 : 1 bis 5 : 1 bezüglich A und B vorliegen.

- 10 Im Falle einer Ergänzung um Komponente C wird der synergistische Effekt der erfindungsgemäßen Kombinationen vorzugsweise bei einem Verhältnis von 1 : 1 bis 100 : 1, besonders bevorzugt 1 : 1 bis 10 : 1, bezüglich A und C und 0,1 : 1 bis 30 : 1, besonders bevorzugt 0,25 : 1 bis 16 : 1, bezüglich B und C beobachtet, wobei die oben genannten Verhältnisse zwischen A und B gelten.

- 15 Der synergistische Effekt der erfindungsgemäßen Kombinationen wird vorzugsweise beobachtet, wenn die Komponente C in einer Dosierung vorliegt, die kleiner als die Hälfte, bevorzugt kleiner als ein Drittel, besonders bevorzugt kleiner als ein Viertel der Dosierung ist, die standardmäßig bei der Einzeldosierung von Komponente C verwendet wird.

Unter „Verhältnis“ im Sinne der Erfindung wird das Gewichtsverhältnis der einzelnen Komponenten verstanden.

- 20 Gegebenenfalls kann es erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber den Medikamenten, der Art von deren Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die
25 genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

- Die Wirkstoffe der Komponenten A, B und gegebenenfalls C sind besonders geeignet, in einer fixen Kombination in Form einer festen peroralen Darreichungsform formuliert zu werden. Es ist allgemein bekannt, dass die Einnahmезuverlässigkeit (Compliance) bei Patienten in entschei-
30 dendem Maße von den Faktoren Anzahl der Darreichungsformen pro Einnahmezeitpunkt und Größe und Gewicht der (festen peroralen) Arzneiform abhängig ist. Daher sollte sowohl die An-

zahl der verschiedenen getrennt einzunehmenden Arzneimittel so gering wie möglich sein (Vorteil einer fixen Kombination), als auch die Größe und das Gewicht einer festen peroralen Darreichungsform so klein wie möglich sein bei voller therapeutischer Wirkstärke, um die Einnahme für den Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten. Damit lassen sich fixe Kombinationen in

5 Form von festen peroralen Arzneiformulierungen mit minimaler Größe und minimalem Gewicht realisieren. Die erfindungsgemäßen fixen Kombinationen bieten demnach eine höchstmögliche Patienten Compliance und verbessern dadurch die Sicherheit und Zuverlässigkeit einer Therapie entscheidend.

Durch Kombination der Komponenten A, B und gegebenenfalls C und Modifizierung der Zusammensetzung bzw. der Funktionalität lässt sich die Wirkstofffreisetzung steuern. Beispielsweise lässt sich durch verzögerte Wirkstofffreisetzung (Retardierung) einer Komponente die oben angeführte zeitliche Entkopplung des Wirkeintritts auch in Fixkombinationen realisieren.

10

Die hier angeführten festen peroralen Darreichungsformen werden hergestellt nach den allgemeinen Standardverfahren. Inhaltsstoffe sind solche, die pharmazeutisch akzeptiert und physiologisch unbedenklich sind, beispielsweise: als Füllstoffe Cellulosederivate (z.B. Mikrokristalline Cellulose), Zucker (z.B. Lactose), Zuckeralkohole (z.B. Mannitol, Sorbitol), anorganische Füllstoffe (z.B. Calciumphosphate), Bindemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Stärke- und Cellulosederivate), sowie alle weiteren Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Arzneiformulierungen der gewünschten Eigenschaften benötigt werden, z.B. Schmiermittel (Magnesiumstearat), z.B.

15

20 Sprengmittel (z.B. quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethylcellulose), z.B. Netzmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat), z.B. Retardierungsmittel (z.B. Cellulosederivate, Polyacrylsäurederivate), z.B. Stabilisatoren, z.B. Aromen, z.B. Farbpigmente.

Flüssige Formulierungen werden ebenfalls nach Standardmethode mit pharmazeutisch gebräuchlichen Hilfsstoffen hergestellt und enthalten die Wirkstoffe entweder gelöst oder suspendiert.

25

Typische Applikationsvolumen dieser Arzneizubereitungen sind 1 bis 10 ml. Beispiele für Hilfsstoffe in diesen flüssigen Formulierungen sind: Lösungsmittel (z.B. Wasser, Alkohol, natürliche und synthetische Öle, z.B. Mittelkettige Triglyceride), Lösungsvermittler (z.B. Glycerol, Glykolderivate), Netzmittel (z.B. Polysorbat, Natriumlaurylsulfat), sowie weitere Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Arzneiformulierungen der gewünschten Eigenschaften benötigt werden, z.B. viskositäts erhöhende Mittel, z.B. pH-Wert-Korrigenzien, z.B. Süßstoffe und Aromen, z.B. Antioxidantien, z.B. Stabilisatoren, z.B. Konservierungsmittel.

30

Hauptbestandteile der Hüllen von Kapselformulierungen sind beispielsweise Gelatine oder Hydroxypropylmethylcellulose.

Pharmazeutische Hilfsstoffe, wie sie dem Fachmann geläufig sind, sind beispielsweise auch in folgendem Handbuch beschrieben: "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade, A. & Weller, P.J., American Pharmaceutical Association, Washington, 2nd edition 1994.

Beispiele:**Beispiel 1**

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg und Atorvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 20 mg.

5 Beispiel 2

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg und Atorvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg.

Beispiel 3

10 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg und Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 20 mg.

Beispiel 4

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg und Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg.

Beispiel 5

15 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Atorvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 20 mg und Amlodipin als Komponente C in einer Dosierung von 2,5 mg.

Beispiel 6

20 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Atorvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Enalapril als Komponente C in einer Dosierung von 5 mg.

Beispiel 7

25 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 20 mg und Amlodipin als Komponente C in einer Dosierung von 10 mg.

Beispiel 8

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Enalapril als Komponente C in einer Dosierung von 20 mg.

5 Beispiel 9

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Atorvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 20 mg und Hydrochlorothiazid als Komponente C in einer Dosierung von 6,75 mg.

Beispiel 10

10 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Hydrochlorothiazid als Komponente C in einer Dosierung von 25 mg.

Beispiel 11

15 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 20 mg und Losartan als Komponente C in einer Dosierung von 50 mg.

Beispiel 12

20 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Atorvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Losartan als Komponente C in einer Dosierung von 80 mg.

Beispiel 13

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Atorvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 20 mg und Telmisartan als Komponente C in einer Dosierung von 80 mg.

25 Beispiel 14

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Telmisartan als Komponente C in einer Dosierung von 80 mg.

Beispiel 15

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Nefidipin als Komponente C in einer Dosierung von 20 mg.

Beispiel 16

- 5 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Candesartan als Komponente C in einer Dosierung von 8 mg.

Beispiel 17

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Valsartan als Komponente C in einer Dosierung von 80 mg.

10 **Beispiel 18**

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 10 mg und Lisinopril als Komponente C in einer Dosierung von 20 mg.

Beispiel 19

- 15 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Simvastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Perindopril als Komponente C in einer Dosierung von 8 mg.

Beispiel 20

Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Pravastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Nifedipin als Komponente C in einer Dosierung von 20 mg.

Beispiel 21

- 20 Acetylsalicylsäure als Komponente A in einer Dosierung von 100 mg, Lovastatin als Komponente B in einer Dosierung von 40 mg und Amlodipin als Komponente C in einer Dosierung von 10 mg.

Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

120 mg der Kombination aus Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ),
10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 232 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoffen, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Patentansprüche

1. Kombination enthaltend Acetylsalicylsäure (Komponente A) und einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Komponente B).
2. Kombination gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Komponente B Prava-
5 statin, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Itavastatin, Pitavastatin, Rosuva-
statin, ZD-4522 oder Cerivastatin ist.
3. Kombination gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Komponente B
Simvastatin ist.
4. Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend Acetylsalicylsäure
10 (Komponente A), einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Komponente B) und eine
antihypertensive Substanz (Komponente C).
5. Kombination gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass Komponente C ein
Kalzium-Antagonist, ein Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor, ein
Angiotensin II Antagonist oder ein Diuretikum ist.
- 15 6. Kombination gemäß Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass Komponente C
Amlodipin, Nifedipin, Enalapril, Ramipril, Lisinopril, Hydrochlorothiazid, Losartan,
Embusartan, Candesartan, Valsartan, Perindopril oder Telmisartan ist.
7. Kombination gemäß einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die
20 Kombination als Komponente A Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 50 bis 350 mg,
als Komponente B Atorvastatin in einer Dosierung von 5 bis 80 mg, Simvastatin in einer
Dosierung von 5 bis 80 mg, Pravastatin in einer Dosierung von 5 bis 80 oder Lovastatin in
einer Dosierung von 5 bis 80 und als Komponente C Amlodipin in einer Dosierung von
2,5 bis 20 mg, Enalapril in einer Dosierung von 5 bis 40 mg, Lisinopril in einer Dosierung
25 von 5 bis 40 mg, Perindopril in einer Dosierung von 2 bis 16 mg, Hydrochlorothiazid in
einer Dosierung von 6,25 bis 50 mg, Losartan in einer Dosierung 5 bis 150 mg,
Candesartan in einer Dosierung 4 bis 32 mg, Valsartan in einer Dosierung von 40 bis 320
mg oder Telmisartan in einer Dosierung von 20 bis 120 mg enthält.
8. Kombination gemäß einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die
30 Kombination als Komponente A Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 100 mg, als
Komponente B Simvastatin in einer Dosierung von 10, 20 oder 40 mg und als

Komponente C Amlodipin in einer Dosierung von 2,5 bis 10 mg oder Nifedipin in einer Dosierung von 5 bis 60 mg enthält.

9. Kombination gemäß einem der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Kombination Acetylsalicylsäure, Simvastatin und Nifedipin enthält.
- 5 10. Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur primären Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen.
11. Kombination gemäß Anspruch 10 zur primären Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislaufkrankung zu erkranken.
- 10 12. Verwendung einer Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur primären Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen.
13. Verwendung einer Kombination gemäß Anspruch 12 zur primären Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer Herz-Kreislaufkrankung zu erkranken.
- 15 14. Verwendung gemäß Anspruch 12 oder 13 zur primären Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen bei Patienten mit Bluthochdruck, Patienten mit renaler Dysfunktion wie zum Beispiel milder renaler Herzinsuffizienz (mild renal failure (MRF)), die einen erhöhten Kreatininspiegel im Blutplasma aufweisen, Patienten mit Diabetes oder Patienten mit einem gestörten Glukosestoffwechsel (prä-diabetische Stoffwechsellage).
- 20 15. Verwendung gemäß Anspruch 12 oder 13 zur primären Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen bei Patienten mit nur geringfügig erhöhtem Blutdruck (120/85 mmHg bis 139/90 mmHg) und Patienten, die bei Vorhandensein eines erhöhten Blutdrucks den erhöhten Blutdruck insuffizient reduziert haben (> 145/95 mmHg).
- 25 16. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 12 bis 15 zur primären Prävention von coronaren Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Störung der Hirnleistung, Apoplexie, Durchblutungsstörungen, Störungen des Fettstoffwechsels, Bluthochdruck oder Diabetes mellitus.
17. Arzneimittel, enthaltend eine Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 und eine oder mehrere weitere geeignete Komponenten.

18. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass man die Komponenten mit Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
- 5 19. Kit, der in getrennten Behältern in einer einzigen Verpackung in einem Behälter eine wirksame Menge der Komponente A, wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definiert, in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger sowie in einem zweiten Behälter eine wirksame Menge der Komponente B, wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definiert, in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls in einem dritten Behälter eine wirksame Menge der Komponente C, wie in einem der Ansprüche 2 bis 11 definiert, in
10 einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 11 164.599, titulada "PREPARACIÓN DE SÓLIDO QUE PRESENTA PROPIEDAD DE DISOLUCIÓN MEJORADA DE UN MEDICAMENTO A PARTIR DE LA MISMA", cuyo titular es **TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED**. publicada en la gaceta No. 647 del 29 de junio de 2012.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativamente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 3 días del mes de Septiembre de 2012.


PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923
NIT: 890.106.527-5
Representante Legal


APROBADO
03 SET. 2012
PROCAPS S.A.

Acepto:


ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ
C.C. 51.975.664
T.P. 83823 del C.S.J



***** Pag. 1
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A.

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) o el(los) documento(s) arriba citado(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. 2
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Dirección Comercial:

CL 80 No 78 B - 201 en Barranquilla.

Dirección Electrónica:

jcelis@procaps.com.co

Telefono: 3719278.

Dirección Judicial:

CL 80 No 78 B - 201 en Barranquilla.

Dirección Electrónica:

jcelis@procaps.com.co

Telefono: 3719278.

C E R T I F I C A

DURACION: Que la sociedad no se halla disuelta y su término de
duración se fijó hasta el
18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a) La
fabricación, importación y comercialización de alimentos procesados
y suplementos dietarios. b) La fabricación 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 químicas,
farmacéuticas, alimenticias y cosméticas, para uso y consumo humano
y veterinario. c) La investigación, desarrollo y fabricación de toda
clase de productos y sustancias químicas, farmacéuticas,
alimenticias y cosméticas para uso y consumo humano, animal y
vegetal. d) La compra y venta de materias primas, insumos y
productos intermedios necesarios para los procesos de fabricación
de sustancias químicas, farmacéuticas, alimenticias y cosméticas,
así como la comercialización interna y externa de los productos
terminados. e) La compra, venta, importación, exportación y
distribución de toda clase de elementos instrumentales y equipos
médicos, quirúrgicos, odontológicos y hospitalarios para la salud
humana y animal. f) La compra, venta, exportación, fabricación,
importación, distribución de dulces, confites, galletas y todo
tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. g) Actuar
como representante o agente de personas naturales y jurídicas,
nacionales y extranjeras en la realización de operaciones o
transacciones relacionadas con la industria farmacéutica y en
especial con cualquiera de las actividades descritas en los
literales a), b), c), d) y e) antes descritos. h) Prestar los

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,298,000,000	*****1,298,000	*****1,000
Pagado		
\$*****1,298,000,000	*****1,298,000	*****1,000

C E R T I F I C A

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

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



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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

PROCAPS S.A.

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

PROCAPS S.A.

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

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben
2. Minski Gontovnik Meyer
3. Minski Gontovnik Jose

CC.*****7,463,982
CC.*****7,461,324
CC.*****8,671,834

Suplentes

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



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

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

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

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

C E R T I F I C A

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

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente. Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7463982

C E R T I F I C A

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

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente. Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16251923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 658 del 07 de Dic/bre de 2011 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Dic/bre de 2011 bajo el No. 176,066 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General. Otero Arteaga Javier Ernesto	CC.*****91263993
Vicepresidente Minski Gontovnik Jose	CC.*****8671834
Suplente del Presidente Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7461324
Suplente del vicepresidente Carvajalino Pagano Marcela	CC.*****22579748

C E R T I F I C A

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

Que según Acta No. 159 del 16 de Enero de 2012 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 2012 bajo el No. 237,199 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Principal	
Rodriguez Rey Jose Luis	CC.*****72,001,912

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo, ----- y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, 3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, 3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organo Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria, tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir, renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales, cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a. Se confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAKA

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



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO -----
CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN -----
VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA -----
DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO -----
CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME
FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial ----
amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA -----
CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de PROCAPS ----
S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a
que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y
operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas,
como tambien los demas documentos relacionados con ellas, -----
notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.
c.- Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON -----
TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS
CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de -----
PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier
documento relacionado con los tramites o registros de Comercio -----
Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d)
Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN -----
ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER
TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A.; endosen los titulos valores de la
sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
(1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: EI representante legal de la -----
sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta
que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General -----
Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de
las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008,
otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente
se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008
bajo el No. 3,748 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que
comparece en su condicion de Presidente y Representante Legal de la
Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento -----
publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA -----
ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias,
aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro
normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda ----
facultada para firmar, como tambien los demas documentos -----

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 03 de Agosto de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 24 de Agosto de 2010 bajo el Nro 4,258 del libro respectivo,-----
consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de Representante legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S. A., conforme a las -----
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, todo lo cual demuestro con el certificado de existencia y representación legal

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



***** Pag. 6

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

04*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.-----

expedido por la Cámara de Comercio de Barranquilla, que adjunto a este escrito, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente al señor MARIO LÓPEZ LEON, varón, mayor de ---- edad, de esta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.72.311.558, expedida en Puerto Colombia (Atlántico), para que en nombre y representación de la sociedad, realice los siguientes ---- actos: 1. Endosar las Facturas Nacionales e Internacionales de esas compañías hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS ----- (\$1.000.000.000.00) Moneda Legal. 2. Suscribir Declaraciones ----- Cambiarias, Aduaneras y Tributarias a las que esta obligada la ---- sociedad en el giro ordinario de sus negocios, quedando facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas relacionados con las declaraciones Cambiarias. El señor MARIO LÓPEZ LEÓN, queda ----- facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas, presentar escritos en caso que resulte necesario en general a realizar todo acto, diligencia o tramite que considere indispensable para el ---- cabal cumplimiento del presente mandato.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,813 del libro respectivo,----- consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con ----- C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ---- Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito ----- manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a MONICA DE HART DE OCHOA, identificada con C.C.32.676.025, para que en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin ---- perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ---- ciudad, como determino: -----

GRUPO A -----

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

C.c. N°. 32.676.025 -----

2. Javier Otero Arteaga -----

C.C. N°. 91.263.993 -----

3. Gethel Moreno Romero -----

C.C. N°.32.689.958 -----

GRUPO B -----

Marcela carvajalino Pagano -----

C.C. 22.579.748 -----

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

Walter Tanaka Tatekawa

C.C. 16.251.923

Alain Cortesi Brunner

Cedula Extranjeria 215404

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

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,814 del libro respectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a JAVIER OTERO ARTEAGA, identificado con C.C.91.263.993, para que en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ciudad, como determino:

GRUPO A

1. Monica De Hart De Ochoa

C.c. No. 32.676.025

2. Javier Otero Arteaga

C.C. No. 91.263.993

3. Gethel Moreno Romero

C.C. No. 32.689.958

GRUPO B

Marcela carvajalino Pagano

C.C. 22.579.748

Walter Tanaka Tatekawa

C.C. 16.251.923

Alain Cortesi Brunner

Cedula Extranjeria 215404

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

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,815 del libro respectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las

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



***** Pag. 7
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.-----

facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a
GETHEL MORENO ROMERO, identificada con C.C.32.689.958, para que ----
en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de
carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo
A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin ----
perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de
los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta -----
ciudad, como determino: -----

GRUPO A -----

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

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

2. Javier Otero Arteaga -----

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

3. Gethel Moreno Romero -----

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

GRUPO B -----

Marcela carvajalino Pagano -----

C.C. 22.579.748 -----

Walter Tanaka Tatekawa -----

C.C. 16.251.923 -----

Alain Cortesi Brunner -----

Cedula Extranjeria 215404 -----

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

C E R T I F I C A

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

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

GRUPO A

1. Monica De Hart De Ochoa

C.C. No. 32.676.025

2. Javier Otero Arteaga

C.C. No. 91.263.993

3. Gethel Moreno Romero

C.C. No. 32.689.958

GRUPO B

Marcela carvajalino Pagano

C.C. 22.579.748

Walter Tanaka Tatekawa

C.C. 16.251.923

Alain Cortesi Brunner

Cedula Extranjeria 215404

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

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,817 del libro respectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a WALTER TANAKA TATEKAWA, identificado con C.C.16.251.923, para que en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin perjuicios de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta ciudad, como determino:

GRUPO A

1. Monica De Hart De Ochoa

C.C. No. 32.676.025

2. Javier Otero Arteaga

C.C. No. 91.263.993

3. Gethel Moreno Romero

C.C. No. 32.689.958

GRUPO B

Marcela carvajalino Pagano

C.C. 22.579.748

Walter Tanaka Tatekawa

C.C. 16.251.923

Alain Cortesi Brunner

Cedula Extranjeria 215404

a) Transferencias Bancarias entre cuentas de titularidad de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 5000.000.00. b) Venta de cartera de PROCAPS S.A., hasta por la suma de USD 500.000.00. c) Suscripción de

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



***** Pag. 8
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Contratos de Leasing, hasta por la suma de \$500.000.000.00.m.l.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 07 de Mayo de 2012, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 01 de Junio de 2012 bajo el Nro 4,818 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, identificado con -----
C.C.7.463.982 de Barranquilla, en mi condición de Representante ----
Legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S.A., conforme a las
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, me permito -----
manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente a
ALAIN CORTESI BRUNNER, identificado con C.C.215404, para que -----
en nombre y representación de la sociedad, realice operaciones de
carácter Financiero con la firma conjunta de un(1)miembro del Grupo
A y un(1)miembro del Grupo B o dos(2)miembros del Grupo A, sin ----
perjuicio de las facultades otorgadas anteriormente a algunos de
los funcionarios e inscritas en la Cámara de Comercio de esta -----
ciudad, como determino: -----

GRUPO A -----

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

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

2. Javier Otero Arteaga -----

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

3. Gethel Moreno Romero -----

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

GRUPO B -----

Marcela carvajalino Pagano -----

C.C. 22.579.748 -----

Walter Tanaka Tatekawa -----

C.C. 16.251.923 -----

Alain Cortesi Brunner -----

Cedula Extranjeria 215404 -----

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

PROCAPS S.A. - - - - -

NIT: 890.106.527-5.

Que su última Renovación fue el: 22 de Marzo de 2012.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

De conformidad con lo establecido en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso y de la Ley 962 de 2005, los Actos Administrativos de Registro aquí certificados quedan en firme Diez (10) días hábiles después de la fecha de inscripción, siempre que no sean objeto de recursos.

m. Rojas