

Patentes - Patentes
Marcas - Marcas
Aparatos Comerciales - Enzonas
Propiedad Intelectual
Derechos del Estado
Derechos de la Nación
Derechos de la Industria
Derechos de la Industria
Derechos de la Industria
Derechos de la Industria

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 27 - 111
Tels. (571) 2444196 - 1111111
Fax (571) 2442488 A.A. No. 11111
E-mail: mdeabogados@cable.net.co
mdelawor@cable.net.co
mda@mdelaw.com

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores - Marcas y Patentes

Miembros ACPI - AS - 11111

**SEÑOR
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
E. S. D.**

Radicación : 04123478 00000002 Folios: 61
Fecha (AND): 2005-03-14 17:04:32
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Expediente Nro:
Patente

**04-123478
Combinación farmacéutica en una nueva forma farmacéutica útil en
la hipertensión arterial y en la insuficiencia coronaria crónica estable.**

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, Abogado, mayor y vecino de Bogotá, e identificado con Cédula de Ciudadanía No. 19.270.955 de Bogotá y Tarjeta Profesional de Abogado No. 43.308 del Consejo Superior de la Judicatura, y con el fin de dar contestación al Oficio No. 12057 Notificado por Fijación en Lista del 10 de Febrero de 2.005, adjunto al presente Memorial:

1. Documento en portugués y su respectiva traducción Oficial al español de la Autorización del Inventor, por medio de la cual OMILTON VIZCONDE JUNIOR, brasilero, casado, empresario, titular de la Cédula de Identidad No. 6.817.258-8 "SSP/SP", domiciliado en la ciudad de San Pablo, Estado de San Pablo, en Rua Stefan Marek Neudling, 152, Casa 4, en su condición de autor e inventor de la invención titulada **"COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENTE CORONARIA ESTABLE"**, declara que concede en carácter de irrevocable e irretractable, autorización a LABORATORIOS BIOSINTÉTICA LTDA., Sociedad brasileña, industrial y comercial, establecida en Rua Doutor Mário Augusto Perelra No. 91, en la ciudad de Taboao da Serra, Estado de San Pablo, para que requiera y obtenga, en Brasil y en exterior, la respectiva carta patente, transfiriendo y cedlendo este acto a favor de dicha Sociedad, todos los derechos, títulos e intereses sobre la Patente mencionada. debidamente legalizado por el Consulado de Colombia en Sao Paulo y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.
2. Documento en portugués y su respectiva traducción oficial al español el certificado en donde consta la existencia y representación legal de la Sociedad **BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA., con Domicilio en San Pablo** (anteriormente denominada LABORATORIOS BIOSINTÉTICA LTDA.), debidamente legalizado por el Consulado de Colombia en Sao Paulo y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.
3. Documento de prioridad de la Patente Brasileira No. PI 0304956-6 del 9 de diciembre de 2.003, en portugués y su respectiva traducción oficial al español, debidamente legalizado por el Consulado de Colombia en Sao Paulo y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

En esta forma doy contestación a lo requerido por su Despacho, por lo cual, comedidamente solicito a su Despacho que la solicitud de registro de la Patente de la Referencia, siga su trámite normal.

Patentes
Diseños
Marcas Comerciales - Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA - ICA
Acciones Judiciales - Administrativas
Derecho Comercial - Industrial
Arrenda - Contratos - Otros
- Especialista a Nivel Mundial

MDE

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37
Tels (571) 2444046
Fax (571) 2442493 A.A. 37
E-mail mdeabogados@cable.net.co
mdeavsl@cable.net.co
mde@mdelaw.com

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores - Marcas y Patentes

Miembros ACPI - ASPI

Del Sr. Superintendente,

Atentamente,


JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 19.270.955 de Bogotá
T.P. No. 43.308 del Consejo Superior de la Judicatura

dccm...-

61

AUTORIZAÇÃO DE INVENTOR

Eu, **OMILTON VISCONDE JUNIOR**, brasileiro, casado, empresário, portador da Carteira de Identidade nº 6.817.258-8-SSP/SP, Inscrito no CPF/MF sob o nº 052.283.968-10, residente e domiciliado na cidade de São Paulo, Estado do São Paulo, na Rua Stefan Marek Neuding, 152 - casa 4, na qualidade de autor e Inventor da Invenção Intitulada **"Combinação farmacêutica em uma nova forma farmacêutica útil na hipertensão arterial e na insuficiência coronariana estável"**, declaro pelo presente Instrumento particular e na melhor forma de direito, conceder, em caráter Irrevogável e Irretratável, autorização a **LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA LTDA.**, sociedade brasileira, Industrial e comercial, inscrita no CNPJ sob o nº 53.162.095/0001-06, estabelecida na Rua Doutor Mário Augusto Pereira nº 91, na cidade de Taboão da Serra, Estado de São Paulo, para requerer e obter, no Brasil e no exterior, a respectiva carta patente, transferindo e cedendo, neste ato, em favor de dita sociedade, todos os direitos, títulos e interesses sobre a patente de invenção mencionada.

São Paulo, 9 de dezembro de 2003.

Omilton Visconde Junior



SELOS PAGOS
POR VERBA

139 Tabelião de Notas da Capital
Bel. Avenida Luís Marques - Tabelião
Rua Princesa Isabel, 363 - Branklin Paulista
04601-001 - São Paulo - SP - Tel: 6041-7622

Reconheço por semelhança com o(s) original(is) e a(s) firma(s) de

Luiz Carlos de Souza Omilton Visconde

Subscrito e dou fé.

São Paulo, 23 DEZ. 2004

VÁLIDO SOMENTE
COM SELO DE
AUTENTICIDADE

Em Teste

da Verba

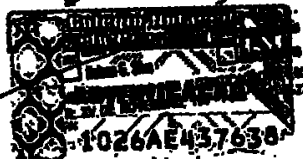
139 Tabelião de Notas da Capital - SP
RENATO CARLOS DE SOUZA
ESCREVENTE AUTORIZADO
Rua Princesa Isabel, 363 - São Paulo - SP



ESPAÇO EM BRANCO

NOTAS DE NOTAS DA CAPITAL
DE DOLAR E QUALUM - Tabela
PARA A TABELA E ALGO MAIS - Tabelas
AUTENTICIDADE - Autenticação e presente
com a reprodução, contendo a original
e não apresentada, de que não se

28 JAN 2005



WERNER S. R. DAVIDSOHN
Tradutor Público
(11) 3155-8888
E-26445105.L-185

WERNER S. ROTHSCHILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLICO
e INTÉRPRETE C MERCIAL

ESPAÑHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS

TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1283 - 7º andar - sala 708 - Barueri - SP - 06455-000
TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Líbero Baduró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01009-906
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5558 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1988 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-88
R.G. 1.613.368

TRADUÇÃO Nº E-26445/05 LIVRO Nº 185 FOLHAS Nº 1

Certifico y doy fe para los debidos fines, que en esta fecha me presentaron un documento en idioma portugués que traduzco en español como sigue:

AUTORIZACIÓN DE INVENTOR

Yo, OMILTON VISCONDE JUNIOR, brasileño, casado, empresario, titular de la Cédula de Identidad nº 6.817.258-8-"SSP/SP" [Secretaría de Seguridad Pública / Estado de San Pablo], inscripto en el "CPF/MF" [Registro de Persona Física / Ministerio de Hacienda] con el nº 052.283.968-10, residente y domiciliado en la ciudad de San Pablo. Estado de San Pablo, en Rua Stefan Marek Neuding, 152, casa 4, en la condición de autor e inventor de la invención intitulada "Combinación farmacéutica en una nueva forma farmacéutica útil en la hipertensión arterial y en la insuficiencia coronaria estable", declaro, por el presente instrumento particular y en la mejor forma de derecho, que concedo, en carácter irrevocable e irrevocable, autorización a **LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA LTDA.**, sociedad brasileña, industrial y comercial, inscripta en el "CNPJ" [Registro Nacional de Persona Jurídica] con el nº 53.162.095/0001-06, establecida en Rua Doutor Mário Augusto Pereira nº 91, en la ciudad de Taboão da Serra, Estado de San Pablo, para que requiera y obtenga, en Brasil y en el exterior, la respectiva carta patente, transfiriendo y cediendo, en este acto, a favor de dicha sociedad, todos los derechos, títulos e intereses sobre la patente de invención mencionada.

San Pablo, 09 de diciembre de 2003.

Firmado: [firma ilegible].

Nombre: Omilton Visconde Junior.

[Consta, a continuación, un sello con el siguiente tenor:]

"13ª Notaría de la Capital

Lic. Avelino Luís Marques - Notario

Rua Princesa Isabel, 363, Brooklin Paulista

04601-001 - São Paulo - SP - Teléfono: 5041-7622

Reconozco, por similitud, sin valor económico, la firma anteriormente mencionada de Omilton Visconde Junior.

San Pablo, 23 de diciembre de 2004.

En testimonio de la verdad.

Firmado: [firma ilegible].

Válido solamente con el sello de autenticidad.

Acto recibido por firma RS [en blanco].

Sellos pagados por asignación."

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLICO
e INTÉRPRETE COMERCIAL

ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS

TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1283 - 7º andar - sala 708 - Barueri - SP - 08455-000

TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4181-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br

São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 26º andar - São Paulo - SP 01008-908

TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br

Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1988 - E-mail: rj@fidelity.com.br

Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br

Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br

Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br

Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517

C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-88

R.G. 1.813.369

TRADUÇÃO Nº E-26445/05 LIVRO Nº 185 FOLHAS Nº 2

[Consta, aun, un sello de autenticidad, el sello de la Notaria y el sello de Renato Carlos de Souza, Escribiente Autorizado de la 13ª Notaría de la Capital, SP, con dirección en Rua Princesa Isabel, 363, São Paulo, SP].

NADA MAS constaba del documento que antecede que devuelvo con esta traducción fiel que cotejé, hallé conforme y firmo. Doy fe.
SOROCABA SP, 31 de Enero de 2005.

8ª TABELA DE
NOTAS DA CAPITAL

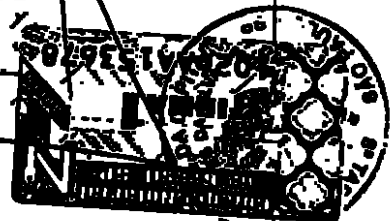
WERNER S. R. DAVIDSOHN
Tradutor Público

CONSULADO
DE COLOMBIA

8ª Cartório de Notas da Capital - SP - Tabela de Notas de Renato Carlos de Souza
Rua XV de Novembro, 183 - Centro - CEP 01013-001 - FONE: (11) 3241-0322 / Fax: (11) 3108-1282

Reconheço por SEMELHANÇA a(s) firma(s) de WERNER S. R. DAVIDSOHN
que conferem com os padrões depositados neste cartório.
Pago R\$ 2,50 em TEST. do VENDEDOR.
São Paulo, 31 de Janeiro de 2005 (Rec. Semelhança sem valor econômico)
5149404930484853494853495048 - Valido somente com o selo de autenticidade

Nos termos do capítulo XIV, itens 67 e 67.1, das Normas
de Serviço da Corregedoria Geral da Justiça do Estado
de São Paulo - Brasil, sendo que o documento para
produzir efeito no Brasil e para valer contra terceiros,
deverá ser verificado em vernáculo, e registrada a tradução
(CC. art 140; LPP. art. 148 - 2ª Parte).



BOGOTÁ, D.C.
24 FEBRERO 2005

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

334857
Alencio Acero
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

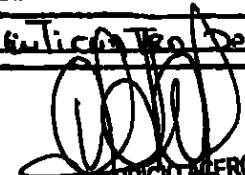
10 A D 31
ECARIZACIONES
SOTA D.C.

"Si está conforme con el servicio prestado, diríjase al Área de Cuentas y Reclamos del Ministerio de Relaciones Exteriores, Carrera 6 N° 8-40, Bogotá, D.C., Colombia; email: cuentas@minrext.gov.co"

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN SÃO PAULO
N.º 541
El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA: que el señor NELSON G. DA SILVA que autoriza el presente documento a ejercer legalmente, en la fecha allí expresada las funciones de ESCRIBIENTE Autorizada NOT. 8 SP y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales. El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.
24 02. 2005
São Paulo.
DIRECCION US\$ 24 por Autenticación de Sellos




CARLOS MAURICIO ATERO MONTEJO
CONSUL GENERAL



SECRETARIA DA JUSTIÇA E DA DEFESA DA CIDADANIA
JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DE SÃO PAULO

Certidã Específica

PETIÇÃO PROTOCOLADA SOB NÚMERO : 0725998/04-3

CERTIFICO, QUE AS INFORMAÇÕES ATUALIZADAS ABAIXO TRANSCRITAS CONSTAM DOS DOCUMENTOS ARQUIVADOS NESTA JUNTA COMERCIAL.

DADOS DA EMPRESA						
NIRE	REGISTRO	DATA DA CONSTITUIÇÃO	NÍCIO DAS ATIVIDADES	PRAZO DE DURAÇÃO		
35202757985		10/01/1984	02/01/1984	INDETERMINADO		
NOME COMERCIAL						
BIOSINTETICA FARMACEUTICA LTDA						
CNPJ		ENDEREÇO		NÚMERO	COMPLEMENTO	
53.162.095/0001-06		AV DAS NACOES UNIDAS		22428		
BARRIO		MUNICÍPIO		UF	CEP	MOEDA
J. BATUBA		SAO PAULO		SP	04795-000	R\$
						VALOR CAPITAL
						10790281,80

OBJETO SOCIAL

REPRESENTANTES COMERCIAIS E AGENTES DO COMERCIO DE MERCADORIAS EM GERAL (NAO ESPECIALIZADO).

SOCIO						
NOME						
MERCIA MARIA ACHE VISCONDE						
ENDEREÇO				NÚMERO	COMPLEMENTO	
RUA ESCOBAR ORTIZ				444	AP. 91	
BARRIO		MUNICÍPIO		UF	CEP	RG
NI		SAO PAULO		SP	-	5.905.574
CPF		CARGO				QUANTIDADE COTAS
763.068.018-04		SOCIO				

SOCIO						
NOME						
OMARON VISCONDE JUNIOR (DIRETOR ADJUNTO E ADMINISTRADOR)						
ENDEREÇO				NÚMERO	COMPLEMENTO	
AV. STEFAN MAREK NEUDING				152	CASA 4	
BARRIO		MUNICÍPIO		UF	CEP	RG
JD. SILVIA		SAO PAULO		SP	05678-030	8.817.258
CPF		CARGO				QUANTIDADE COTAS
052.283.968-10		SOCIO				

SOCIO						
NOME						
MARCEL VISCONDE (DIRETOR ADJUNTO E ADMINISTRADOR)						
ENDEREÇO				NÚMERO	COMPLEMENTO	
AV STEFAN MAREK NEUDING				152	CS2	
BARRIO		MUNICÍPIO		UF	CEP	RG
JD SILVA		SAO PAULO		SP	05678-030	15.557.848
CPF		CARGO				QUANTIDADE COTAS
111.823.518-88		SOCIO				



SECRETARIA DA JUSTIÇA E DA DEFESA DA CIDADANIA
JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DE SÃO PAULO

Certidã Específica

PETIÇÃO PROTOCOLADA SOB NÚMERO : 0725996/04-3

DENOMINAÇÕES ANTERIORES

LABORAT RIOS BIOSINTETICA LTDA

OUTROS ATOS

DATA	NÚMERO
22/03/2004	129136049

SOB DATA E Nº SUPRA MENCIONADO FOI ARQUIVADA A ALTERACAO DA DENOMINACAO SOCIAL DA SEDE PARA BIOSINTETICA FARMACEUTICA LTDA.

ÚLTIMO DOCUMENTO ARQUIVADO

DATA	NÚMERO
18/11/2004	464458046

FOI ARQUIVADO ARQUIVAMENTO DE ATA DE ASSEMBLEIA DO CONSELHO DE DIRETORIA.

DO QUE DOU FE.

SÃO PAULO, 20/12/04 . EU ELENI PORTO SOUZA , CHEFE DA SEÇÃO DE CERTIDÕES CONFERI E

ASSINO :

VISTO, SECRETARIO GERAL

0725996/04-3

LPS

SECRETARIA DA JUSTIÇA E DA DEFESA DA CIDADANIA
JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DE SÃO PAULO



[Handwritten signature]

SECRETARIO GERAL

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLIC
e INTÉRPRETE COMERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1283 - 7º andar - sala 708 - Barueri - SP - 06455-000
TEL: 55 11 4191-8088 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01008-908
TEL: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL: 55 21 2507-1988 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-88
R.G. 1.813.389

TRADUÇÃO Nº E-26390/04 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 1

Certifico y doy fe para los debidos fines, que en esta fecha me presentaron un documento en idioma portugués que traduzco en español como sigue:

[Blasón de Armas del Estado de San Pablo]
SECRETARIA DE LA JUSTICIA Y DE LA DEFENSA DE LA CIUDADANIA
JUNTA COMERCIAL DEL ESTADO DE SAN PABLO
Partida Especifica

[Páginas 1 y 2.]

PETICIÓN PROTOCOLIZADA BAJO EL NÚMERO: 0725996/04-3.
HAGO CONSTAR QUE LAS INFORMACIONES ACTUALIZADAS A CONTINUACIÓN TRANSCRIPTAS OBRAN DE LOS DOCUMENTOS ARCHIVADOS EN ESTA JUNTA COMERCIAL.

DATOS DE LA EMPRESA

NIRE [Número de Identificación de Registro de Empresa]: 35202757985.

REGISTRO: [en blanco]

FECHA DE CONSTITUCIÓN: 10/01/1984.

INICIO DE LAS ACTIVIDADES: 02/01/1984.

PLAZO DE DURACIÓN: INDEFINIDO.

NOMBRE COMERCIAL: BIOSINTETICA FARMACEUTICA LTDA.

C.N.P.J. [Catastro Nacional de Persona Jurídica]: 53.162.095/0001-06.

DIRECCIÓN: AV. DAS NAÇÕES UNIDAS.

NÚMERO: 22428.

COMPLEMENTO: [En blanco]

BARRIO: JURUBATUBA.

MUNICIPALIDAD: SAN PABLO.

UF: SP.

CEP [Código de Direcciones Postales]: 04795-000.

MONEDA: R\$.

VALOR CAPITAL: 10790281,80.

OBJETO SOCIAL

REPRESENTANTES COMERCIALES Y AGENTES DE COMERCIO DE MERCANCÍAS EN GENERAL (NO ESPECIALIZADO).

SOCIO

NOMBRE: MERCIA MARIA ACHE VISCONDE.

DIRECCIÓN: RUA ESCOBAR ORTIZ.

NÚMERO: 444.

COMPLEMENTO: AP. 91.

BARRIO: NI.

MUNICIPALIDAD: SAN PABLO.

UF: SP.

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLICO
● INTÉRPRETE COMERCIAL

ESPAÑHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS

TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1293 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 08455-000

TEL: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br

São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01008-908

TEL: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br

Rio de Janeiro: TEL: 55 21 2507-1988 - E-mail: rj@fidelity.com.br

Belo Horizonte: TEL: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br

Curitiba: TEL: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br

Porto Alegre: TEL: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br

Brasília: TEL: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517

C.C.M. 42.048

C.P.F. Nº 028.987.108-88

R.G. 1.613.389

TRADUÇÃO Nº E-26390/04 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 2

CEP [Código de Direcciones Postales]: [en blanco]

RG [Registro General]: 5.905.574.

CPF [Catastro de Personas Físicas]: 763.068.018-04.

CARGO: SOCIO.

CANTIDAD DE CUOTAS: [en blanco]

SOCIO

NOMBRE: OMILTON VISCONDE JUNIOR (DIRECTOR ADJUNTO Y ADMINISTRADOR).

DIRECCIÓN: AV. STEFAN MAREK NEUDING.

NÚMERO: 152.

COMPLEMENTO: CASA 4.

BARRIO: JD. SILVIA.

MUNICIPALIDAD: SAN PABLO.

UF: SP.

CEP [Código de Direcciones Postales]: 05678-030.

RG [Registro General]: 6.817.258.

CPF [Catastro de Personas Físicas]: 052.283.968-10.

CARGO: SOCIO.

CANTIDAD DE CUOTAS: [en blanco]

SOCIO

NOMBRE: MARCEL VISCONDE (DIRECTOR ADJUNTO Y ADMINISTRADOR).

DIRECCIÓN: AV. STEFAN MAREK NEUDING.

NÚMERO: 152.

COMPLEMENTO: CS 2.

BARRIO: JD. SILVA.

MUNICIPALIDAD: SAN PABLO.

UF: SP.

CEP [Código de Direcciones Postales]: 05678-030.

RG [Registro General]: 15.557.648.

CPF [Catastro de Personas Físicas]: 111.623.518-88.

CARGO: SOCIO.

CANTIDAD DE CUOTAS: [en blanco]

DENOMINACIONES ANTERIORES

LABORATORIOS BIOSINTETICA LTDA.

OTROS ACTOS

FECHA: 22/03/2004.

NÚMERO: 129136049.

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLICO JURAMENTADO

INTÉRPRETE COMERCIAL

ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS

TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1293 - 7º andar - sala 706 - São Paulo - SP - 06455-000

TEL.: 55 11 4181-8888 - Fax: 55 11 4181-2888

São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 2º andar - São Paulo - SP 01008-906

TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5558 - E-mail: sp@fidelitytranslations.com

Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-7988 - E-mail: rj@fidelitytranslations.com

Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelitytranslations.com

Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelitytranslations.com

Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelitytranslations.com

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.967.108-68
R.G. 1.613.389

TRADUÇÃO Nº E-26390/04 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 3

BAJO FECHA Y Nº ANTES MENCIONADO FUE ARCHIVADA LA ALTERACIÓN DE LA DENOMINACIÓN SOCIAL DE LA SEDE PARA BIOSINTETICA FARMACEUTICA LTDA.

ÚLTIMO DOCUMENTO ARCHIVADO

FECHA: 16/11/2004.

NÚMERO 464456046.

FUE ARCHIVADO ARCHIVAMIENTO DE ACTA DE JUNTA DEL CONSEJO DE LA DIRECTORIA.

DE QUE DOY FE.

SAN PABLO, 20/12/04, YO, ELENI PORTO SOUZA, JEFE DE LA SECCIÓN DE PARTIDAS COTEJO Y FIRMO: [rubricado]

VISTO, SECRETARIO GENERAL.

0725996/04-3.

"LFS".

[Consta un signo con el siguiente tenor:]

[Blasón.]

SECRETARIA DE JUSTICIA Y DE LA DEFENSA DE LA CIUDADANIA.

JUNTA COMERCIAL DEL ESTADO DE SAN PABLO.

Firmado: [firma ilegible]

Nombre: Pedro Ivo B. Barboza.

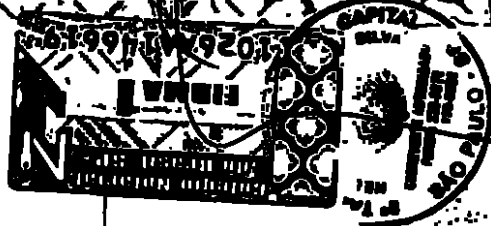
Cargo: Secretario General.

NADA MAS constaba del documento que antecede que devuelvo con esta traducción fiel que cotejé, hallé conforme y firmo. Doy fe.

SOROCABA SP, 28 de Diciembre de 2004.

8.º Cartório de Notas da Capital - SP - Tabelião Bel. Douglas Eduardo Durán
Rua XV de Novembro, 103 - Centro - CEP 01013-001 - FONE: (11) 3341-6322 / Fax: (11) 3188-1282

Recebe-se por SEMELHANÇA a(s) [assinatura] de WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN (146286) que compareceu com os poderes depositados neste cartório. Pago-R\$ 2,25-EN TESTE-PA VERBADE. São Paulo, 27 de dezembro de 2004. Rec. Semelhança sem valor processual. 505749594040524057405354-VALIDO somente com o selo de autenticidade.



WERNER S. R. DAVIDSOHN
Tradutor Público

8.º JASEJO DE NOTAS DA CAPITAL



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

334854
Luis Acero
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEÑEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2007 MAR 10 A 10:31
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



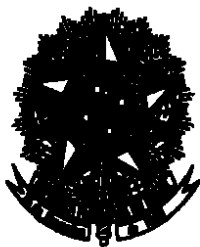
"Si está conforme con el servicio prestado, diríjase al Área de Quejas y Reclamos del Ministerio de Relaciones Exteriores, Carrera 6 N° 9-46, Bogotá, D.C., Colombia; email: cquejas@minter.gov.co"

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN SÃO PAULO
N° 542
El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA: que el señor NELSON G. DA SILVA que autoriza el presente documento ejerce legalmente, en la fecha allí expresada las funciones de ESCRIBIENTE Autorizado not. B SP y que la firma y sello que en el documento aparecen con sujeción, son las que usa y acostumbra en sus actos oficiales. El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.
São Paulo, 24.02.2005
DERECHOS USO 200 (Venta)




CARLOS MAURICIO ACERO MONTEJO
CONSUL GENERAL



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio Exterior.
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Diretoria de Patentes

CÓPIA OFICIAL

PARA EFEITO DE REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE

O documento anexo é a cópia fiel de um
 Pedido de Patente de Invenção
 Regularmente depositado no Instituto
 Nacional da Propriedade Industrial, sob
 Número PI 0304956-6 de 09/12/2003.

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.

Bueno
Oscar Paulo Bueno
 Chefe do NUCAD
 Mat. 449117



AGIK
9

212
70

9 DEZ 11 46 012607

DEPÓSITOS DE PATENTES

Protocolo

Número (21)

DEPÓSITO

Pedido de Patente ou de
Certificado de Adição



PI0304956-6

Espaceo reservado para etiqueta (número e data de depósito)

depósito / /

OK

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:

O requerente solicita a concessão de uma patente na natureza e nas condições abaixo indicadas:

1. Depositante (71):

1.1 Nome: LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA LTDA.

1.2 Qualificação: IND. E COM. 1.3 CGC/CPF: 53162095000106

1.4 Endereço completo: R DR. MÁRIO AUGUSTO PEREIRA Nº 91 - JD. SANTA CECÍLIA
TABOÃO DA SERRA SP - 06767030

1.5 Telefone: 11 55466822

FAX: 11 55466833

☐ continua em folha anexa

2. Natureza:

☒ 2.1 Invenção ☐ 2.1.1. Certificado de Adição ☐ 2.2 Modelo de Utilidade

Escreva, obrigatoriamente e por extenso, a Natureza desejada: INVENÇÃO

3. Título da Invenção, do Modelo de Utilidade ou do Certificado de Adição (54):
COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA

☒ continua em folha anexa

4. Pedido de Divisão do pedido nº. , de .

5. Prioridade Interna - O depositante reivindica a seguinte prioridade:

Nº de depósito Data de Depósito (66)

6. Prioridade - o depositante reivindica a(s) seguinte(s) prioridade(s):

País ou organização de origem	Número do depósito	Data do depósito

☐ continua em folha anexa

7. Inventor (72):

☐ Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s)
(art. 6º § 4º da LPI e item 1.1 do Ato Normativo nº 127/97)

7.1 Nome: OMILTON VISCONDE JÚNIOR

7.2 Qualificação: ADMINISTRADOR

7.3 Endereço: R. MAJOR JOSÉ MARIOTTO FERREIRA, 167 - AP 51 - SÃO PAULO - SP

7.4 CEP: 05662020

7.5 Telefone

☐ continua em folha anexa

Formulário 1.01 - Depósito de Pedido de Patente ou de Certificado de Adição (folha 1/2)

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 60449119

WERNER S. R. DAVIUSOHN
Tradutor Público
(11) 3148-8888

72 13
71

8. Declaração na forma do item 3.2 do Ato Normativo nº 127/97:

☐ em anexo

9. Declaração de divulgação anterior não prejudicial (Período de graça):
(art. 12 da LPI e item 2 do Ato Normativo nº 127/97):

☐ em anexo

10. Procurador (74):

10.1 Nome VALESKA SANTOS GUIMARÃES

CPF/CGC: 01178887707

10.2 Endereço: PRAÇA ANTÔNIO PRADO, 33 - 20º ANDAR SÃO PAULO SP

10.3 CEP: 20070020

10.4 Telefone 21 - 38523110

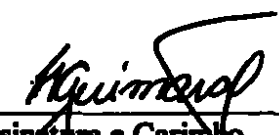
11. Documentos anexados (assinale e indique também o número de folhas):

(Deverá ser indicado o nº total de somente uma das vias de cada documento)

☒	11.1 Guia de recolhimento	1 fls.	☒	11.5 Relatório descritivo	19 fls.
☒	11.2 Procuração	1 fls.	☒	11.6 Reivindicações	3 fls.
☐	11.3 Documentos de prioridade	0 fls.	☐	11.7 Desenhos	0 fls.
☐	11.4 Doc. de contrato de Trabalho	0 fls.	☒	11.8 Resumo	1 fls.
☐	11.9 Outros (especificar):				fls.
	11.10 Total de folhas anexadas:				25 fls;

12. Declaro, sob penas da Lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras

Rio, 9/12/03
Local e Data


Assinatura e Carimbo

VALESKA SANTOS GUIMARÃES
OAB / RJ 80.439

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119


WERNER S. S. DAVIDSOHN
Tradutor Público
CRP 2788-8855

73 72

Título da Invenção (cont.)

"FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL".

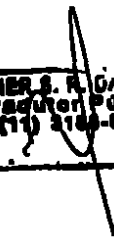
03

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119


WERNER S. R. GAVIÃO
Tesoureiro Público
(11) 3149-8886

COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL

06

A presente invenção propõe a associação farmacêutica estável entre um betabloqueador na forma de granulado e um antagonista dos canais de cálcio pertencente à classe dos dihidropiridínicos na forma de comprimido, os quais são envolvidos por uma cápsula de gelatina dura.

A insuficiência coronariana crônica estável, também conhecida como angina pectoris ou angina do peito, é caracterizada por uma dor súbita e dilacerante que se manifesta, quando ocorre uma insuficiência nas artérias responsáveis pela irrigação do coração.

O coração, que é um dos órgãos vitais do corpo, também cresce, trabalha e respira. Para tudo isso, precisa ser alimentado. Os vasos sanguíneos encarregam-se de levar até ele o suprimento regulamentar de oxigênio e outros "alimentos" indispensáveis. Através das duas artérias coronárias e seus ramos, o sangue chega continuamente ao coração, para sua irrigação. E age como "combustível" que coloca em ação as engrenagens da bomba cardíaca. Ou seja, possibilita ao coração exercer sua função básica: bombear o sangue para resto do organismo. Portanto, todo o ciclo da circulação do sangue pelo corpo depende em grande parte do suprimento do coração e, por isso, do bom funcionamento das artérias que se encarregam de alimentá-lo.

Se por acaso as artérias coronárias não estiverem funcionando bem, não fornecerão ao coração a nutrição exigida, que então reclamará violentamente. Para o organismo, dentro do qual tudo isso acontece, a queixa é registrada sob a forma de uma dor sufocante e opressora, no meio do peito, que é a principal característica da angina (dor espasmódica) do peito. A angina do peito geralmente se manifesta em condições especiais de um esforço maior, refeições exageradas, excitação emocional.

A raiz principal da angina está no problema inicial que desencadeia a insuficiência. Em 95% dos casos, a causa predisponente da angina pectoris é a arteriosclerose das artérias coronárias, que é um processo degenerativo, resultando em diminuição do calibre e estreitamento do espaço interno dessas artérias coronárias, o que prejudica o fluxo sanguíneo. Todo esse quadro interfere na irrigação do miocárdio. Dessa forma, por ocasião de um esforço físico maior, em que o coração necessita de mais sangue, os vasos não são suficientes

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119


WERNER S. E. DAVIDSOHN
Tradutor Público
(11) 3195-8888

75 16
74

para suprir as necessidades. Como o coração não recebe a quantidade ideal de oxigênio, ocorre a insuficiência coronariana crônica estável. Assim, o mecanismo começa a desencadear-se a partir da lesão cardiovascular.

Mas a insuficiência das artérias que suprem o coração pode ter ainda outras origens. Febre reumática, sífilis e lesões da válvula aorta são exemplos de alterações que podem provocar a diminuição do fluxo sanguíneo nas coronárias e, assim, constituir causa de angina. Mas outras causas podem aparecer e contribuir para criar o quadro. Por exemplo, numa pessoa portadora de hipertensão ou diabetes, a insuficiência coronária pode desencadear a angina; mas se não houver essa insuficiência, a alteração não surge.

- 10 Para identificar a angina, em geral, basta a descrição do quadro pelo doente. O exame físico pode, ocasionalmente, detectar algumas alterações cardiocirculatórias. Porém, somente com eletrocardiograma e com a radiografia do coração que podem ser obtidos elementos mais precisos, porque o quadro clínico em si pode originar confusões. Por exemplo, desvios da coluna vertebral podem determinar a compressão de alguns ramos nervosos e daí originar a
- 15 dor "no peito".

No corpo humano, o coração impulsiona sangue para todos os órgãos, levando o oxigênio que veio dos pulmões. Este sangue é conduzido pelas artérias e volta ao coração, através das veias, para ser conduzido ao pulmão onde será novamente enriquecido com oxigênio. A resistência à passagem do sangue pelas artérias é proporcional ao seu volume total, à sua

20 viscosidade e à rigidez da parede do vaso. Assim, a pressão arterial sanguínea é o produto do volume sangue ejetado pelo coração versus a resistência à sua passagem. Portanto ao medirmos a pressão arterial, que normalmente é registrada em milímetros de mercúrio (mmHg), estamos avaliando uma relação da quantidade de sangue dentro da artéria e a capacidade da artéria em acomodar este sangue.

- 25 Na medida da pressão sanguínea, o primeiro número, que é o de maior valor, é chamado de sistólico e corresponde à pressão da artéria no momento em que o sangue foi bombeado pelo coração. Já o segundo número, ou o de menor valor, é chamado de diastólico e corresponde à pressão na mesma artéria, no momento em que o coração está relaxado, após uma contração. Atualmente valores maiores do que 12,0, para a pressão sistólica, e 8,0, para a pressão
- 30 diastólica, caracterizam o estado de hipertensão arterial.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119

WERNER S. L. DAVIUSOHN
Tradutor Público
(11) 3038-8888

76
75/17

01

A hipertensão arterial sistêmica, que evolui de maneira assintomática na grande maioria dos casos, constitui uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos, sendo um dos principais fatores de risco para morbi-mortalidade cardiovascular. Sua prevalência é elevada, sendo diagnosticada em aproximadamente 15 a 20% da população em geral. No Brasil, não há dados globais, mas estima-se que pelo menos 15 a 20% da população seja hipertensa, o que corresponde aproximadamente a trinta milhões de pessoas. As taxas de prevalência na população urbana adulta brasileira em estudos selecionados variam de 22,3 a 43,9%.

A hipertensão arterial sistêmica não controlada provoca alterações metabólicas e hormonais que são responsáveis pelas complicações nos chamados órgãos-alvo, os quais são: coração, rins, cérebro, retina e vasos sanguíneos.

A terapêutica da hipertensão arterial está mudando atualmente e isto se deve a várias razões. Primeiramente, deve-se ao fato do aumento do número de pacientes considerados de alto risco, secundário ao crescimento da população idosa, ao aumento da incidência de diabetes do tipo II que reflete um aumento da obesidade nas sociedades industrializadas e à maior sobrevida de pacientes portadores de infarto, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal.

Em segundo lugar, inúmeros estudos randomizados e controlados demonstraram evidências conclusivas que, em pacientes de alto risco, os níveis de redução da pressão arterial devem ser consideravelmente menores do que os preconizados antigamente.

Em terceiro lugar, para encontrar esses níveis ideais, múltiplos fármacos são quase sempre necessários. Recentes estudos consensuais têm demonstrado claramente que, em pacientes hipertensos portadores de insuficiência renal e alto risco, são necessários três ou quatro fármacos para se conseguir os níveis preconizados de pressão arterial.

Apesar da clara evidência da hipertensão arterial aumentar o risco da morbi-mortalidade cardiovascular, da relativa facilidade do diagnóstico da hipertensão, da disponibilidade de vários fármacos anti-hipertensivos e da evidência da diminuição da morbi-mortalidade cardiovascular com a normalização da pressão arterial, através de várias classes de anti-hipertensivos, era de se esperar que muitos pacientes estivessem tomando adequadamente sua medicação e, conseqüentemente, estivessem com a sua pressão arterial controlada.

Entretanto, estudos recentes realizados no Canadá, Estados Unidos e em muitos outros países mostram que somente 50 a 60% dos pacientes hipertensos conhecem sobre a sua doença e

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119

WERNER S. R. DAVIDSOHN
Tribunal Público
(11) 3166-8688

somente uma minoria destes são controlados. Devido a isso, se torna evidente a necessidade de uma melhor detecção e um melhor manuseio do tratamento da hipertensão.

O controle inadequado da pressão arterial pode ser causado por vários fatores, incluindo os inúmeros mecanismos fisiopatológicos e sua heterogeneidade entre os pacientes, a falência dos médicos em titular ou modificar as medicações de primeira linha e a aderência do paciente ao tratamento.

O regime anti-hipertensivo de um único fármaco, em geral, atinge somente um mecanismo fisiopatológico que leva ao desenvolvimento, manutenção e progressão da hipertensão arterial. O papel de um mecanismo fisiopatológico em particular, varia de paciente para paciente e isto provavelmente explica os baixos índices de resposta da monoterapia. Outra razão para a eficácia limitada da monoterapia está relacionada ao aumento compensatório de outros mecanismos pressores, tentando anular os efeitos anti-hipertensivos. Além disso, a hipertensão arterial pode estar associada com outras condições (diabetes mellitus, resistência à glicose, obesidade, dislipidemia etc) que são fatores de risco para a morbi-mortalidade cardiovascular. Deste modo, além de controlar a pressão arterial, os anti-hipertensivos devem ter, no mínimo, um efeito neutro (se não positivo) nestas condições. Além do mais, os efeitos metabólicos adversos (mais comumente em altas doses) desequilibra os efeitos positivos da redução da pressão arterial.

Assim, no controle a longo prazo da hipertensão arterial, a aderência do paciente ao tratamento é um aspecto fundamental. Tal aderência é dificultada por fatores sociais, cognitivos e comportamentais potencializados pela probabilidade de reações adversas com doses aumentadas e pela necessidade de várias tomadas diárias que alguns dos medicamentos hipotensores necessitam.

Desse modo, para controlar os níveis da pressão arterial, vários estudos demonstram a necessidade da utilização de múltiplos fármacos associada a algumas recomendações para a melhor aderência do paciente ao tratamento, tais como: incentivar as modificações no estilo de vida, educar o paciente e a família sobre a doença, manter uma boa relação médico-paciente e discutir a integração do tratamento com o dia-a-dia do indivíduo.

A combinação fixa de fármacos providencia uma maior simplicidade do regime terapêutico, permitindo uma redução do número de comprimidos, que está associada a uma melhor aderência do paciente ao tratamento. Além disso, o preço da combinação fixa de fármacos é

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto.**

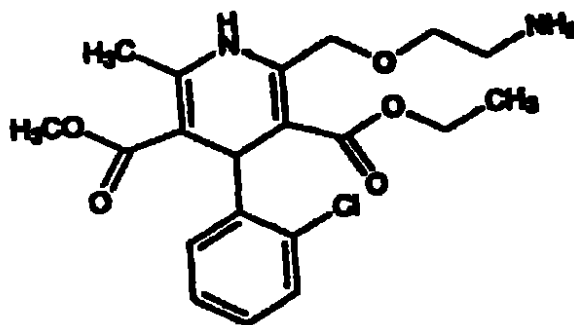
Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119

WERNER S. E. DAVIUSOHN
Tradutor Público
(11) 3066-8888

usualmente menor, quando comparada à utilização de fármacos associados em diferentes embalagens. Por outro lado, a associação de dois fármacos separadamente oferece maior flexibilidade no processo de titulação, quando comparado com a combinação fixa. Entretanto, isto contrabalança a evidência de que, quanto mais complexo o regime terapêutico, pior a
5 aderência.

A presente invenção propõe a associação farmacêutica entre um antagonista dos canais de cálcio, o anlodipino, e um betabloqueador, o atenolol, útil para controlar os valores da pressão arterial, e, dessa forma, a hipertensão arterial sistêmica, bem como regularizar o fluxo sanguíneo nas artérias coronárias, reduzindo o risco de angina pectoris. Tal associação
10 combina eficácia e menor incidência de efeitos adversos com menor número de doses diárias. O anlodipino faz parte do grupo dos antagonistas ou bloqueadores dos canais de cálcio, pertencendo à classe dos dihidropiridínicos, sendo o fármaco que possui menores modificações estruturais e, por isso, maior fotoestabilidade e menor taxa de depuração metabólica. O anlodipino, ou (2-[2-amino-etoxil]metil]-4(2-clorofenil)-3-etoxicarbonil-5-
15 metoxicarbonil-6-metil-1,4 dihidropiridina), é altamente solúvel em água e tem como fórmula estrutural plana:



Os dihidropiridínicos inibem o influxo de cálcio através da membrana para o interior da musculatura cardíaca e vascular, promovendo relaxamento da musculatura vascular lisa. Apresentam menor incidência de depressão miocárdica e distúrbios de condução em
20 comparação aos outros antagonistas de cálcio.

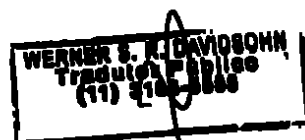
O anlodipino é absorvido de forma completa e gradativa pelo trato gastrointestinal, com semelhante recuperação em urina e fezes, demonstrado através de ensaios radioativos, quer quando o fármaco é administrado por via oral ou por via intravenosa. Atinge picos séricos

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119



entre 6 e 9 horas, após a administração via oral. A biodisponibilidade é de 60 a 65%, sendo a maior dentre os antagonistas de cálcio.

Esta droga é extensamente metabolizada, após administração oral. O primeiro passo ocorre pela oxidação do análogo da piridina com subsequente deaminação oxidativa da cadeia lateral 2-aminoetoximetil ou desesterificação do grupo 5-metoxycarbonil. Embora a via inicial do metabolismo seja semelhante ao dos outros dihidropiridínicos, a taxa de oxidação do anlodipino parece ser menor. Os principais derivados do anlodipino são derivados da piridina, que são inativos sob o ponto de vista da atividade do bloqueio dos canais de cálcio.

O anlodipino apresenta alta ligação com as proteínas plasmáticas, em torno de 98%, assim como alta finidade tecidual, como foi evidenciado pelo grande volume de distribuição, aproximadamente 21 L/Kg. Este fármaco mostra uma taxa de associação e de dissociação mais lenta, quando avaliados os tecidos vasculares e cardíacos isolados diferentemente dos demais dihidropiridínicos.

A análise hemodinâmica da curva dose-resposta do anlodipino administrado via intravenosa em pacientes com disfunção ventricular esquerda aponta que doses cumulativas de 10 a 20 mg promovem redução da pressão arterial sistólica e diastólica, bem como do índice de resistência vascular sistêmica em repouso. Também há aumento significativo da frequência e do índice cardíaco. O efeito primário do anlodipino em pacientes com angina estável parece ser decorrente da diminuição da pós-carga e do aumento da performance cardíaca.

A meia-vida de eliminação do anlodipino é de 35 a 50 horas, sendo a mais prolongada entre os antagonistas de cálcio, independente da dose administrada ser única ou não. Esta meia-vida longa permite o uso do anlodipino em uma única tomada diária.

Cerca de 60% da dose de anlodipino são excretados pela urina, sendo de 5 a 10% sob a forma inativa. A depuração plasmática da droga é de 7 mL/min/Kg e encontra-se reduzida em idosos. A excreção fecal é de 20 a 25% da dose, seguindo a excreção biliar.

Como efeitos adversos para o anlodipino podemos citar: edema, rubor, erupção cutânea, fraqueza, fadiga, ginecomastia, além de distúrbios hematológicos, cardiovasculares, gastrointestinais, hepáticos, gênito-urinários, visuais, músculo-esqueléticos e eventos adversos no metabolismo.

O outro princípio ativo utilizado na presente invenção é o atenolol, ou 4-[2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]benzenoacetamida, que possui a seguinte organização estrutural:

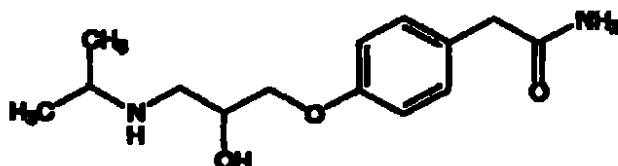
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119

WERNER S. B. DAVIDSOHN
Tradutor Público
(11) 3788-8866



Os antagonistas do cálcio, como o anlodipino, promovem importante e predominante vasodilatação arterial. São anti-hipertensivos eficazes e reduzem a morbi-mortalidade cardiovascular em idosos. Já os betabloqueadores, como o atenolol, possuem como mecanismo de ação a diminuição inicial do débito cardíaco, redução da secreção da renina, readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas. São eficazes no tratamento da hipertensão arterial e têm eficácia também na redução da morbi-mortalidade cardiovasculares.

O pico de resposta anti-hipertensiva com o atenolol ocorre em 3 a 14 dias e a resposta inicial, em 3 horas. Sua duração de ação, após ingestão oral, é de 24 horas. O atenolol atinge o pico de concentração em 2 a 4 horas. Possui biodisponibilidade de 40 a 60%, após ingestão oral e a sua absorção gastrointestinal é rápida e incompleta. O atenolol liga-se às proteínas plasmáticas em menos de 5%. Somente pequenas quantidades penetram no sistema nervoso central. Seu volume de distribuição é de 50 a 75 litros (intravenoso). Sua meia-vida de eliminação é de 6 a 7 horas.

O atenolol não é metabolizado no fígado e não há nenhum metabólito clinicamente ativo. De 40 a 50% da excreção de atenolol é renal e 50% da excreção ocorre faz pelas fezes. Além disso, o atenolol é dialisável.

Como eventos adversos ao consumo de atenolol podemos citar os seguintes distúrbios: cardiovascular, metabólicos, gastrointestinais, gênito-urinários, respiratórios, oftalmológicos, musculares, além de eventos adversos no sistema nervoso central.

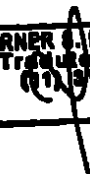
Os objetivos práticos da combinação terapêutica do atenolol, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, com o anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, são de obter um melhor controle do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias, bem como da pressão arterial e/ou aumentar a tolerabilidade do organismo a esses distúrbios, através do uso de menores doses do componente existente. A associação farmacêutica proposta pela presente invenção do atenolol, ou qualquer um de seus

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119


WERNER S. R. DAVIDSOHN
Tromador Público
(11) 3188-6886

81
8072

sais farmacêuticamente aceitáveis, com o anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, é ainda a melhor opção na hipertensão arterial associada à doença arterial coronária ou a arritmias cardíacas.

A prescrição, em uma única forma farmacêutica, de um betabloqueador e de um antagonista de cálcio, entende-se, nesta invenção, como atenolol, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, com o anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, promove uma teórica e prática vantagem de aumentar a aderência do paciente, por reduzir o número de doses diárias e o número de medicamentos que o paciente deve carregar.

- 10 Do ponto de vista farmacológico, os efeitos hemodinâmicos do atenolol, ou de qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, com o anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, são complementares, pois atuam em diferentes mecanismos da hipertensão arterial e da angina pectoris. Além disso, ocorre neutralização dos efeitos adversos que ocorrem com cada fármaco isoladamente. Como exemplo, temos a diminuição
- 15 da taquicardia causada pelos dihidropiridínicos e da vasoconstrição periférica proveniente do uso dos betabloqueadores.

Além disso, são medicamentos que apresentam um perfil metabólico satisfatório e também reverterem ou previnem fenômenos tróficos como a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a hipertrofia vascular. Por serem fármacos de alta eficácia como monoterapia, apresentam a

20 capacidade de proteção dos órgãos-alvo e apresentam uma baixa incidência de efeitos adversos.

A associação apresentada por esta invenção entre o atenolol, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, com o anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, promove uma maior tolerabilidade, quando comparada aos

25 fármacos utilizados isoladamente, através do seguinte mecanismo: o anlodipino reduz a vasoconstrição periférica provocada pelo atenolol e o atenolol reduz os efeitos da atividade simpática do anlodipino.

Além disso, a simples associação do atenolol com o anlodipino em uma mesma formulação galênica não é óbvia no atual estado da técnica, pois comprovadamente a associação não é

30 estável na forma de comprimidos. A estabilidade somente é atingida quando os dois componentes ativos da formulação estão compreendidos em cápsula gelatinosa dura, sendo

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119


WERNER S. R. DAVIDSOHN
Tradutor Público
(11) 5188-5666

que a anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, está sob a forma de comprimidos e o atenolol, ou qualquer um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, está sob a forma de granulado.

Assim, a farmacotécnica ideal conseguida para a associação da presente invenção é responsável pela estabilidade da combinação farmacêutica dessas duas classes de princípios ativos (anlodipino ou de qualquer um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis com o atenolol ou qualquer um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis), o que promove a potencialização do mecanismo de ação da droga no organismo.

Deste modo, a combinação do anlodipino (antagonista de cálcio) com o atenolol (betabloqueador) em uma única formulação galênica, ou seja, cápsulas de gelatina dura, é estável, racional e atual, pois, além de tornar a terapêutica mais simples, promove um aumento da eficácia, com redução das reações adversas e em dose única diária, o que comprovadamente aumenta a aderência do paciente ao tratamento hipotensor crônico e da insuficiência coronariana crônica estável (angina pectoris).

O presente medicamento é destinado à prevenção e ao tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência coronariana estável em uma única tomada diária e consiste na seguinte composição: de 5 a 20 mg de anlodipino e de 20 a 100 mg de atenolol.

Tal associação, formulada segundo tecnologia farmacêutica apropriada, pode apresentar, além dos princípios ativos citados, excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

A seguir são descritos alguns métodos de dissolução comparativos entre comprimidos e cápsulas para cada princípio ativo:

Exemplo 1: Besilato de anlodipino:

1.1: Descrição e referência do método.

Condição 1:

25 Aparatos II (pás)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,01 N

Temperatura: 37° C ± 0,5

Volume: 900 mL

Velocidade das pás: 100 rpm

30 Tempo: 60 minutos

Segundo metodologia local

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119


WERNER S. A. DAVIDSOHN
Técnico Público
(15) 3188-5886

23
8279
15

Obs: Foram realizadas amostragens nos tempos: 10, 20, 30, 45 e 60 minutos.

Condição 2:

Aparatos II (pás)

Meio de dissolução: Tampão acetato 0,1 N pH 4,6

5 Temperatura: 37° C ± 0,5

Volume: 900 mL

Velocidade das pás: 100 rpm

Tempo: 60 minutos

Segundo metodologia local

10 Obs: Foram realizadas amostragens nos tempos: 10, 20, 30, 45 e 60 minutos.

Condição 3:

Aparatos II (pás)

Meio de dissolução: Tampão fosfato pH 6,8

Temperatura: 37° C ± 0,5

15 Volume: 900 mL

Velocidade das pás: 100 rpm

Tempo: 60 minutos

Segundo metodologia local

Obs: Foram realizadas amostragens nos tempos: 10, 20, 30, 45 e 60 minutos.

20 1.2: Resultados das porcentagens dissolvidas:

Condição 1:

Cápsulas de besilato de anlodipino:

Amostras	10 Minutos	20 Minutos	30 Minutos	45 Minutos	60 Minutos
	% Dissolução	% Dissolução	% Dissolução	% Dissolução	% Dissolução
1	85,04	91,16	94,36	96,81	97,26
2	84,49	90,74	94,90	95,37	97,09
3	85,75	91,54	95,54	97,17	97,82
4	85,81	91,87	95,92	97,42	98,75
5	85,49	91,53	95,63	96,78	98,11
6	84,21	91,09	95,21	96,42	97,86
7	86,75	92,53	96,96	98,08	99,07
8	85,47	91,46	95,49	96,71	97,86
9	85,72	91,84	95,95	97,14	98,24
10	85,82	92,15	96,11	97,14	98,19
11	85,33	91,23	96,19	97,13	98,32

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119

WERNER S. R. DAVIDSOHN
Tradutor Público
(11) 2048-8888

12	85,47	91,57	95,61	96,87	97,99
----	-------	-------	-------	-------	-------

Comprimidos de besilato de anlodipino:

Amostras	10 Minutos % Dissolução	20 Minutos % Dissolução	30 Minutos % Dissolução	45 Minutos % Dissolução	60 Minutos % Dissolução
1	78,30	88,30	91,28	94,86	96,68
2	80,32	88,59	92,37	95,78	96,24
3	80,13	87,45	92,86	95,73	98,08
4	79,85	88,01	93,62	94,59	96,73
5	80,04	89,36	93,15	95,48	97,09
6	79,79	88,79	93,32	96,23	98,13
7	79,56	89,29	92,89	95,42	94,51
8	78,50	87,19	93,02	95,18	97,02
9	78,65	86,14	92,76	94,50	96,57
10	79,85	89,65	92,08	94,76	96,63
11	79,52	87,49	93,51	95,78	97,30
12	79,37	87,22	91,98	95,32	96,21

Condição 2:

5 Cápsulas de besilato de anlodipino:

Amostras	10 Minutos % Dissolução	20 Minutos % Dissolução	30 Minutos % Dissolução	45 Minutos % Dissolução	60 Minutos % Dissolução
1	76,85	77,95	80,99	81,82	82,26
2	77,63	78,53	81,00	81,59	84,10
3	79,55	81,36	84,52	84,68	85,66
4	77,73	79,95	82,74	83,17	84,25
5	78,51	80,76	84,59	85,48	87,64
6	77,42	79,79	83,12	84,09	85,67
7	78,02	80,63	83,92	84,84	85,56
8	75,52	78,14	79,84	82,13	84,72
9	76,62	78,63	81,11	82,31	85,84
10	78,81	81,38	83,98	85,14	86,73
11	78,55	79,39	81,85	83,33	86,37
12	77,32	79,35	82,32	83,19	86,29

Comprimidos de besilato de anlodipino:

Amostras	10 Minutos % Dissolução	20 Minutos % Dissolução	30 Minutos % Dissolução	45 Minutos % Dissolução	60 Minutos % Dissolução
1	70,44	78,73	83,61	84,88	86,15
2	69,91	79,20	84,10	83,89	85,62
3	70,02	78,41	83,27	84,48	86,92
4	71,21	79,06	83,95	85,07	87,13
5	70,68	77,90	82,72	86,85	85,31

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reprnduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119

WERNER S. R. DAVIDSON
Traçado Público
(17) 588-8886

6	68,37	77,26	82,04	83,59	85,19
7	69,30	78,83	83,71	84,68	86,56
8	68,95	78,34	83,18	83,94	85,84
9	69,99	78,81	83,12	84,72	86,17
10	69,11	79,13	84,03	84,92	86,94
11	70,12	79,20	84,12	85,29	87,58
12	71,88	79,29	81,27	85,52	87,29

Condição 3:

Cápsulas de bensilato de anlodipino:

Amostras	10 Minutos % Dissolução	20 Minutos % Dissolução	30 Minutos % Dissolução	45 Minutos % Dissolução	60 Minutos % Dissolução
1	63,58	71,42	76,72	79,95	82,01
2	66,23	72,84	76,46	81,28	79,63
3	62,18	70,36	75,53	79,02	77,91
4	62,54	79,51	76,75	78,19	77,83
5	63,13	71,09	75,96	78,46	78,95
6	62,09	70,29	76,89	79,12	79,35
7	64,37	71,21	76,54	78,34	78,67
8	64,08	80,79	75,78	78,62	78,52
9	65,48	72,27	77,63	79,52	79,64
10	67,24	73,34	78,19	79,53	79,86
11	63,16	71,25	76,35	78,41	79,64
12	62,94	71,32	76,59	79,16	79,86

5 Comprimidos de bensilato de anlodipino:

Amostras	10 Minutos % Dissolução	20 Minutos % Dissolução	30 Minutos % Dissolução	45 Minutos % Dissolução	60 Minutos % Dissolução
1	56,76	67,37	75,58	81,35	83,81
2	58,21	68,51	76,12	81,19	83,61
3	53,95	66,32	75,31	80,63	84,29
4	56,81	67,85	74,18	80,86	82,64
5	55,20	67,13	75,29	80,76	84,15
6	52,99	66,79	74,28	80,37	82,48
7	56,10	67,94	76,37	81,72	84,16
8	57,41	67,81	74,21	80,97	85,62
9	56,34	66,82	72,33	81,24	82,67
10	57,35	67,14	76,28	80,64	84,15
11	57,39	67,42	75,02	81,72	83,24
12	58,61	65,29	73,38	80,12	82,84

1.3: Médias e desvios:

Condição 1:

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119

WERNER S. E. DAVIDSOHN
Tradutor Público
(11) 5161-8888

Cápsulas de besilato de anlodipino:

	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	85,45	0,77
20 minutos	91,56	0,53
30 minutos	95,66	0,69
45 minutos	96,92	0,66
60 minutos	98,05	0,56

Comprimidos de besilato de anlodipino

	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	79,49	0,84
20 minutos	88,12	1,20
30 minutos	92,74	0,75
45 minutos	95,30	0,57
60 minutos	96,77	0,97

Condição 2:**5 Cápsulas de besilato de anlodipino:**

	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	77,71	1,40
20 minutos	79,66	1,51
30 minutos	82,50	1,90
45 minutos	83,48	1,62
60 minutos	85,42	1,66

Comprimidos de besilato de anlodipino:

	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	70,00	1,41
20 minutos	78,68	0,78
30 minutos	83,26	1,06
45 minutos	84,82	1,02
60 minutos	86,39	0,92

Condição 3:**Cápsulas de besilato de anlodipino:**

	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	63,92	2,57
20 minutos	72,97	4,77
30 minutos	76,62	0,97
45 minutos	79,13	1,10
60 minutos	79,38	1,44

10

Comprimidos de besilato de anlodipino:

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.

GLORIA REGINA COSTA
Mat. 80449119

WERNER S. D. DAVIDSOHN
Tradutor Público
(11) 3388-8368

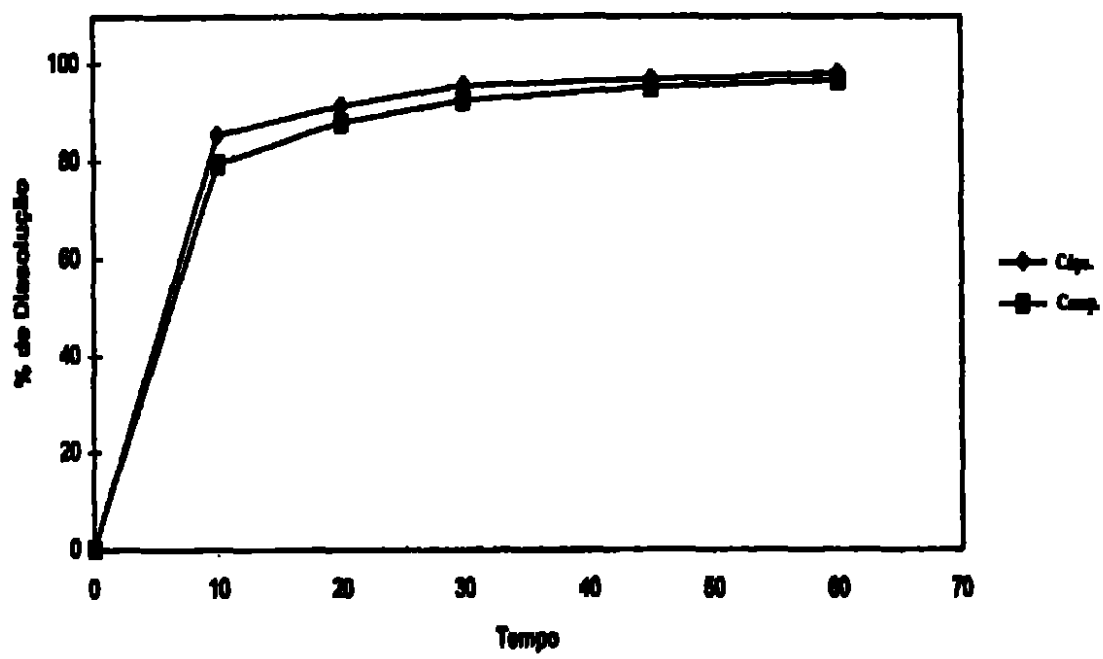
	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	56,43	2,95
20 minutos	67,20	1,26
30 minutos	74,86	1,64
45 minutos	80,96	0,62
60 minutos	83,64	1,10

1.4: Critérios de aceitação:

Para que as médias das porcentagens de dissolução obtidas em cada tempo possam ser utilizadas nos cálculos, a porcentagem do coeficiente de variação destes resultados não pode ser maior do que 20% para os tempos iniciais (até 15 minutos) e não pode ser maior do que 10% para os demais tempos.

Condição 1:

Cápsulas x comprimidos (besilato de anlodipino em HCl 0,01 N):



Condição 2:

10 Cápsulas x comprimidos (besilato de anlodipino em tampão pH 4,6):

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

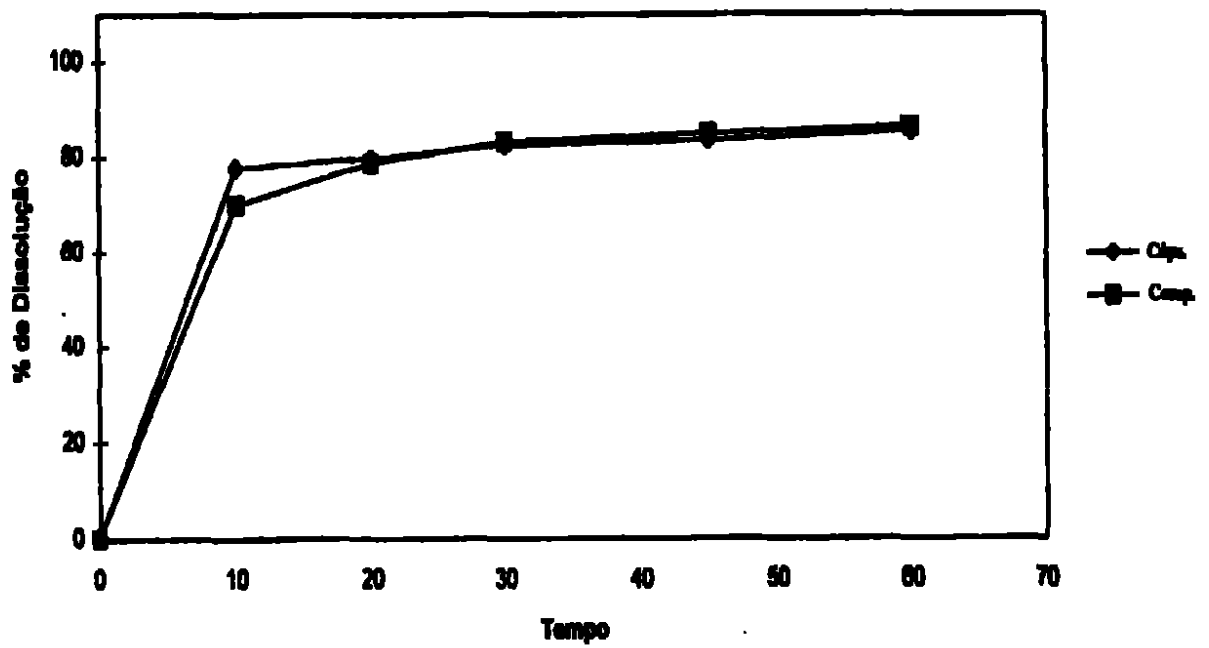
**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119

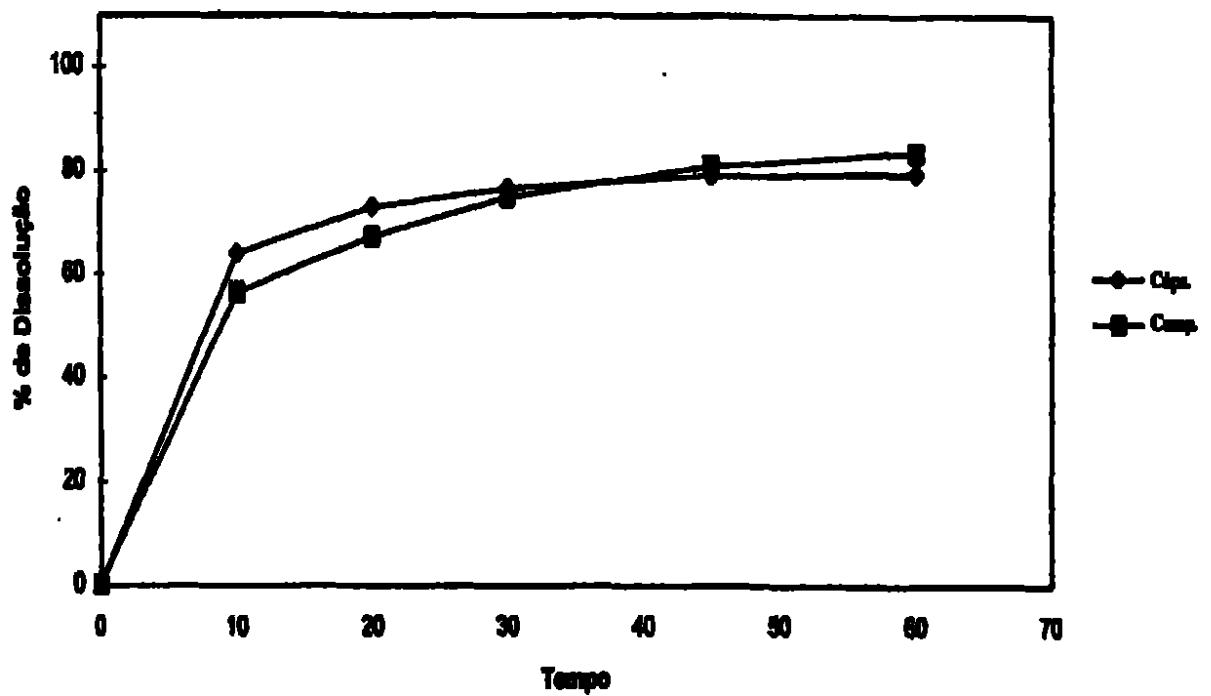
WERNER S. R. DAVIDSOHN
Tradutor Público
(11) 3788-8888

88 29
37
20



Condição 3:

Cápsulas x comprimidos (bealato de anlodipino em tampão pH 6,8):



1.5: Cálculo dos fatores do Fg:

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119

WERNER S. R. DAVIUSOHN
Tradutor Público
(11) 5784-6688

21

$$f1 = \{ [\sum_{i=1}^n | R_t - T_t |] \sum / [\sum_{i=1}^n R_t] \sum \times 100$$

$$f2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0,5} \times 100 \}$$

Onde:

n = número de tempos analisados

Rt = % de dissolução do produto referência no tempo t

5 Tt = % de dissolução do outro produto no tempo t

Observações:

1) para que as curvas de dissolução sejam consideradas similares, o valor de f1 deve estar entre 0 e 15 e o valor de f2 deve estar entre 50 e 100.

2) a porcentagem de dissolução a cada tempo t é a média dos resultados obtidos dos 12 comprimidos.

1.6. Resultados do cálculo dos Fs:

Condição 1: Cápsulas 5/25 mg (besilato de anlodipino) x comprimidos 5/25 mg (besilato de anlodipino)

$$F1 = 4,73$$

$$15 \quad F2 = 67,68$$

Condição 2: Cápsulas 5/25 mg (besilato de anlodipino) x comprimidos 5/25 mg (besilato de anlodipino)

$$F1 = 2,92$$

$$F2 = 71,55$$

20 Condição 3: Cápsulas 5/25 mg (besilato de anlodipino) x comprimidos 5/25 mg (besilato de anlodipino)

$$F1 = 5,81$$

$$F2 = 65,59$$

Exemplo 2: Atenolol:

25 2.1: Descrição e referência do método:

Aparatos II (pás)

Meio de dissolução: Tampão acetato 0,1 N pH 4,6

Temperatura: 37° C ± 0,5

Volume: 900 mL

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119

WERNER S. R. DAVIDSOHN
Tradutor Público
(11) 3140-8888

20 31
89
22

Velocidade das pás: 50 rpm

Tempo: 45 minutos

Segundo United States Pharmacopeia

Obs: Foram realizadas amostragens nos tempos: 10, 15, 20, 30 e 45 minutos.

5 2.2: Resultados das porcentagens Dissolvidas:

Cápsulas de atenolol:

Amostras	10 Minutos % Dissolução	15 Minutos % Dissolução	20 Minutos % Dissolução	30 Minutos % Dissolução	45 Minutos % Dissolução
1	73,80	92,74	96,24	98,30	99,36
2	59,19	78,57	100,57	102,50	103,09
3	56,16	82,83	90,61	95,28	97,18
4	87,17	98,36	99,02	99,66	100,23
5	65,82	81,57	92,67	98,76	99,74
6	70,24	89,67	95,76	99,37	100,67
7	62,89	80,56	91,82	96,72	99,13
8	78,59	95,71	98,58	99,85	100,86
9	84,72	96,65	99,37	100,28	101,21
10	77,52	93,73	96,81	100,87	101,08
11	58,34	79,87	93,73	97,19	98,89
12	61,89	83,67	94,29	98,12	99,07

Comprimidos de atenolol:

Amostras	10 Minutos % Dissolução	15 Minutos % Dissolução	20 Minutos % Dissolução	30 Minutos % Dissolução	45 Minutos % Dissolução
1	62,52	79,40	88,91	94,64	96,87
2	64,94	82,46	90,10	96,21	98,64
3	66,23	83,96	93,10	94,49	97,54
4	66,38	84,99	95,71	97,11	98,27
5	62,48	79,57	88,18	95,00	98,26
6	64,91	82,49	88,92	96,45	97,85
7	68,94	85,48	94,15	96,51	98,37
8	60,54	78,70	92,30	98,78	99,18
9	64,45	80,56	93,58	95,41	97,85
10	61,83	78,25	94,56	96,34	98,19
11	65,49	85,45	91,23	97,34	99,47
12	61,84	79,71	92,51	94,32	96,83

10 2.3: Médias e desvios:

Cápsulas de atenolol:

	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	69,69	15,19

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.

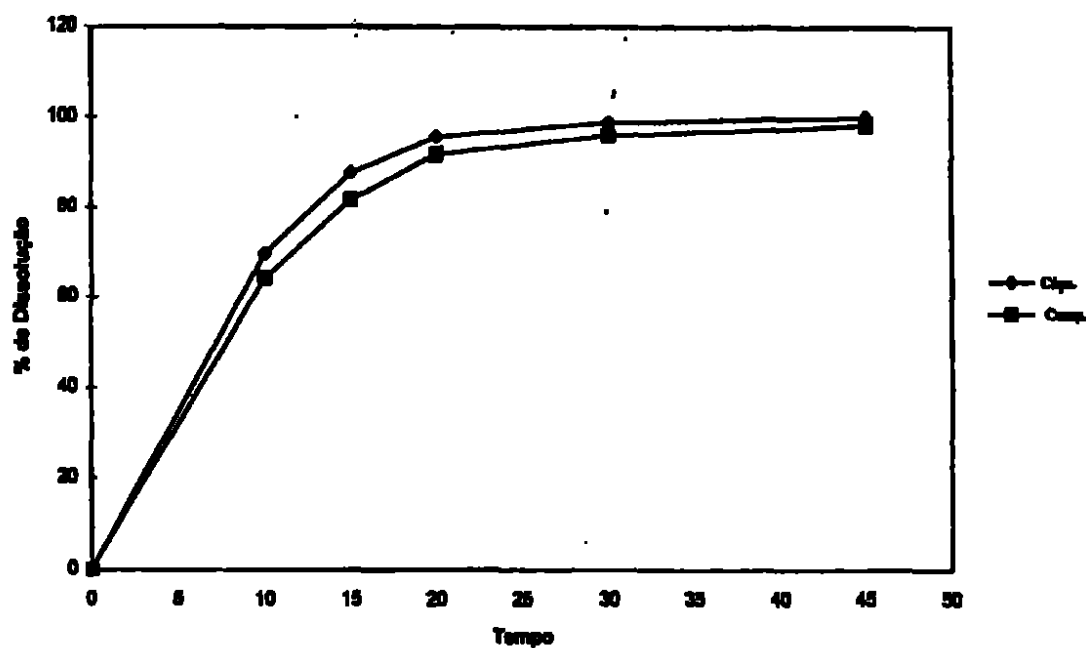

GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119

WERNER S. A. U. S. A.
Tredator Público
(11) 3155-6555

20 minutos	87,83	8,38
30 minutos	95,79	3,36
45 minutos	98,91	1,98
60 minutos	100,04	1,50

Comprimidos de atenolol

	% de dissolução média	% do CV dos resultados
10 minutos	64,21	3,70
20 minutos	81,75	3,33
30 minutos	91,94	2,68
45 minutos	96,05	1,39
60 minutos	98,11	0,82

2.4: Gráficos:**2.5. Cálculo dos fatores dos Fs:**

$$f1 = \{ [\sum_{i=1}^n | R_t - T_t |] \sum / [\sum_{i=1}^n R_t] \} \sum \times 100$$

$$f2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_t - T_t)^2]^{0,5} \times 100 \}$$

Onde:

n = número de tempos analisados

R_t = % de dissolução do produto referência no tempo t

T_t = % de dissolução do outro produto no tempo t

10 Observações:

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119

WERNER S. R. DAVIDSOHN
Tradutor Público
(11) 3142-5559

97 91 33

24

1) para que as curvas de dissolução sejam consideradas similares, o valor de f_1 deve estar entre 0 e 15 e o valor de f_2 deve estar entre 50 e 100.

2) a porcentagem de dissolução a cada tempo t é a média dos resultados obtidos dos 12 comprimidos.

5 1.6. Resultados do cálculo dos F_s :

Condição 1: Cápsulas 5/25 mg (atenolol) x comprimidos 5/25 mg (atenolol)

$F_1 = 6,48$

$F_2 = 63,72$

Conclusão:

- 10 De acordo com os resultados obtidos nos exemplos 1 e 2, pode-se concluir que os perfis de dissolução das cápsulas contendo anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacologicamente aceitáveis, sob a forma de comprimidos, e atenolol, ou qualquer um de seus sais farmacologicamente aceitáveis, sob a forma de granulado, são melhores do que os perfis de dissolução dos comprimidos contendo os mesmos princípios ativos, conforme verificado nos
- 15 exemplos 1 e 2.

Tal conclusão é importante, pois comprova que o anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacologicamente aceitáveis, sob a forma de comprimidos, em associação com o atenolol, ou qualquer um de seus sais farmacologicamente aceitáveis, sob a forma de granulado, os quais estão envolvidos por uma cápsula de gelatina dura, resulta em uma formulação galênica mais

20 estável do que a forma de comprimidos contendo os mesmos princípios ativos, além de não alterar os perfis de dissolução das drogas no organismo.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119

WERNER S. R. DAVIDSOHN,
Tradutor Público
(11) 3148-8888

27 34
92
25

REIVINDICAÇÕES

1. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, caracterizada por apresentar, como princípios ativos, um antagonista dos canais de cálcio e um betabloqueador;
5
2. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do antagonista dos canais de cálcio ser o anlodipino ou qualquer um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis;
10
3. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizada pelo fato do betabloqueador ser o atenolol ou qualquer um de seus sais farmaceuticamente
15 aceitáveis;
4. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de, além dos princípios ativos, a formulação poder apresentar ainda excipientes farmaceuticamente aceitáveis;
20
5. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizada por ser utilizada na prevenção e no tratamento da hipertensão arterial, bem como da insuficiência
25 coronariana estável (angina pectoris);
6. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 5, caracterizada por ser formulada segundo tecnologia farmacêutica apropriada;
- 30 7. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119

WERNER S. DAVIDSOHN
Tradutor Público
(11) 3178-5855

35
93
26

CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de o anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, se apresentar na forma de comprimido;

8. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA
5 ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA
CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações de 1 a 7, caracterizada pelo
fato de o atenolol, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, se
apresentar na forma de granulado;
9. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA
10 ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA
CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato
de o comprimido contendo anlodipino, ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente
aceitáveis, e do granulado de atenolol, ou de qualquer um de seus sais farmacêuticamente
aceitáveis, estarem dentro de uma cápsula de gelatina dura;
- 15 10. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA
ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA
CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato
de a farmacotécnica utilizada ser responsável pela estabilidade da associação farmacêutica
do anlodipino ou de qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis com o
20 atenolol ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis;
11. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA
ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA
CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato
de a forma farmacêutica de cápsulas, contendo o anlodipino, ou qualquer um de seus sais
25 farmacêuticamente aceitáveis, na forma de comprimido, e o atenolol, ou qualquer um de
seus sais farmacêuticamente aceitáveis, na forma de granulado, apresentar melhores perfis
de dissolução do que a forma de comprimido;
12. COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA
ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA
30 CRÔNICA ESTÁVEL, de acordo com as reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato
de a formulação apresentar a seguinte composição: de 5 a 20 mg de anlodipino ou

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119

WERNER S. F. DAVIDSOHN
Tradutor Público
(11) 5196-8558

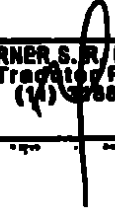
qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis e de 20 a 100 mg de atenolol ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119


WERNER S. R. DAVIDSOHN
Tradutor Público
(11) 3788-5555

26 37
95
28**RESUMO****COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA NOVA FORMA FARMACÊUTICA ÚTIL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL E NA INSUFICIÊNCIA CORONARIANA CRÔNICA ESTÁVEL**

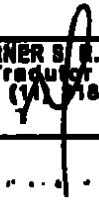
- 5 A presente invenção propõe a associação farmacêutica estável entre um betabloqueador na forma de granulado e um antagonista dos canais de cálcio pertencente à classe dos dihidropiridínicos na forma de comprimido, os quais são envolvidos por uma cápsula de gelatina dura.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**CERTIFICO, que a presente fotocópia, em número de uma,
Reproduz fielmente o documento arquivado neste Instituto**

Rio de Janeiro, 22 de Dezembro de 2004.


GLORIA REGINA COSTA
Mat. 00449119


WERNER S. DAVIDSON
Tradutor Público
(11) 5188-8868

q6

WERNER S. R. DAVIDSOHN
Tradutor Público
(11) 3188-5555
E-26423/05.L-184

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLIC
e INTÉRPRETE COMERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Areguáia, 1293 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 06455-000
TEL: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01009-908
TEL: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL: 55 21 2507-1988 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.967.108-68
R.G. 1.613.389

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 1

Certifico y doy fe para los debidos fines, que en esta fecha me presentaron un documento en idioma portugués que traduzco en español como sigue:



REPÚBLICA FEDERATIVA DE BRASIL
Ministerio del Desarrollo, de la Industria y Comercio Exterior
Instituto Nacional de la Propiedad Industrial
Directorio de Patentes

COPIA OFICIAL AL EFECTO DE REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

El documento adjunto es copia fiel de una Solicitud de Patente de Invención regularmente depositada en el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial con el Número PI 0304956-6 del 09/12/2003.

Río de Janeiro, 22 de Diciembre de 2004.

Firmado: [firma ilegible].

Nombre: Oscar Paulo Bueno.

Cargo: Jefe del NUCAD - Mat. 449117.

[Hay un sello en relieve del respectivo Instituto.]

Protocolo: [timbre] Depósitos de Patentes

09 de Diciembre de 2003 11h44 012607

Número (21): [en blanco].

DEPÓSITO

Solicitud de Patente o de Certificado de Adición

(Uso exclusivo de INPI)

Espacio reservado para etiqueta (número y fecha de depósito)

[Hay una etiqueta con un código de barras y el nº PI0304956-6, y el tenor "Depósito" en blanco.]

Formulario 1.01 - Depósito de Solicitud de Patente o de Certificado de Adición (Hojas 1 a 2).

A Instituto Nacional de la Propiedad Industrial:

El requeriente solicita la concesión de una patente en la naturaleza y condiciones a continuación detalladas:

1. Depositante (71):

1.1 Nombre: LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA LTDA.

1.2 Calificación: IND. y COM.





WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUT R PÚBLICO
e INTÉRPRETE C MERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1283 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 08455-000
TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 28º andar - São Paulo - SP 01009-908
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1988 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 617
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-88
R.G. 1.813.389

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 2

1.3 CGC/CPF [Catastro General de Contribuyentes] / [Catastro de Personas Físicas]: 53162095000106

1.4 Dirección completa: R. Dr. Mário Augusto Pereira nº 91 - Jd. Santa Cecília, Taboão da Serra, SP [San Pablo] - 06767030.

1.5 Teléfono: 11 55466822

Fax: 11 55466833 [en blanco] continúa en hoja adjunta

2. Naturaleza:

[señalado] 2.1 Invención

[en blanco] 2.1.1 Certificado de Adición

[en blanco] 2.2 Modelo de Utilidad

Escribe, obligatoriamente y en letras, la Naturaleza deseada: INVENCION.

3. Título de la Invención, del Modelo de Utilidad o del Certificado de Adición (54): COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE.

[señalado] continúa en hoja adjunta.

4. Solicitud de División [en blanco].

5. Prioridad Interna - El depositante reivindica la siguiente prioridad:

Nº de depósito [en blanco] Fecha de Depósito [en blanco] (66)

6. Prioridad - El depositante reivindica la(s) siguiente(s) prioridad(es):

País u organización de origen: [en blanco].

Número del depósito: [en blanco].

Fecha del depósito: [en blanco].

[en blanco] continúa en hoja adjunta

7. Inventor (72):

[en blanco] Señale aquí si el(los) mismo(s) requiere(n) no divulgación de su(s) nombre(s) (art. 6º, párrafo 4º de la LPI e ítem 1.1 del Acto Normativo nº 127/97).

7.1 Nombre: Omilton Visconde Júnior

7.2 Calificación: Administrador

7.3 Dirección: R. Major José Mariotto Ferreira, 167 - AP. 51, São Paulo - SP.

7.4 CEP: 05662020 7.5 Teléfono: [en blanco].

[en blanco] continúa en hoja adjunta

8. Declaración de forma del ítem 3.2 del Acto Normativo nº 127/97: [en blanco] [en blanco] adjunta.

9. Declaración de divulgación anterior no perjudicial (Periodo de gracia): (art. 12 de la LPI e ítem 2 del Acto Normativo nº 127/97: [en blanco] [en blanco] adjunta.

WERNER S. ROTHSCHILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLICO
● INTÉRPRETE COMERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1293 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 06455-000
TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01008-908
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5566 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1888 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-88
R.G. 1.613.369

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 3

10. Mandatario (74):

10.1 Nombre: **Valeska Santos Guimarães**

CPF/CGC: **01178887707**

10.2 Dirección: **Praça Antônio Prado, 33 - 20ª andar, São Paulo, SP.**

10.3 CEP: **20070020** 10.4 Teléfono: **21 - 38523110**

11. Documentos adjuntos (señale e indique también el número de hojas):

(Deberá indicarse el número total de solamente uno de los ejemplares de cada documento)

[señalado] 11.1 Guía de recogimiento - 1 hoja.

[señalado] 11.2 Poder - 1 hoja.

[en blanco] 11.3 Documento de prioridad - 0 hoja.

[en blanco] 11.4 Doc. de contrato de trabajo - 0 hoja.

[señalado] 11.5 Informe descriptivo - 19 hojas

[señalado] 11.6 Reivindicaciones - 3 hojas

[en blanco] 11.7 Diseños - 0 hoja.

[señalado] 11.8 Resumen - 1 hoja.

[en blanco] 11.9 Otros (especificar): [en blanco].

11.10 Total de hojas adjuntas: 25 hojas.

12. Declaro, bajo penas de Ley, que todas las informaciones antes prestadas son completas y verdaderas.

Local y fecha: **Rio, 09 de Diciembre de 2003.**

Firma y timbre: [firma ilegible].

Nombre: **Valeska Santos Guimarães - OAB/RJ 80.439.**

[Páginas numeradas de 1 a 19.]

COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE

La presente invención propone la asociación farmacéutica estable entre un betabloqueador en la forma de granulado y un antagonista de los canales de calcio que pertenece a la clase de los dihidropiridínicos en la forma de comprimido, los cuales son revestidos por una cápsula de gelatina dura.

La insuficiencia coronaria crónica estable, también conocida como angina pectoris o angina de pecho, es caracterizada por un dolor súbito y dilacerante que se manifiesta cuando sucede una insuficiencia en las arterias responsables por la irrigación del corazón.

El corazón, que es uno de los órganos vitales del cuerpo, también crece, trabaja y respira. Para todo, necesita alimentarse. Los vasos sanguíneos se encargan en llevar hacia él la provisión regular de oxígeno y otros "alimentos" indispensables. A través de dos arterias coronarias y sus ramas,

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUT R PÚBLICO
e INTÉRPRETE C MERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Areguã, 1293 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 08455-000
TEL: 55 11 4181-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01008-908
TEL: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL: 55 21 2507-1888 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto alegre: TEL: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-88
R.G. 1.813.389

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 4

la sangre llega seguidamente al corazón, para su irrigación. Actúa como "combustible" que coloca en acción los engranajes de la bomba cardiaca. Es decir, posibilita al corazón ejercer su función básica: bombea la sangre para el resto del organismo. Por lo tanto, todo el ciclo de la circulación de la sangre por el cuerpo depende en gran parte de la provisión del corazón y, por eso, del buen funcionamiento de las arterias que se encargan en alimentarlo.

Si por casualidad las arterias coronarias no estén funcionando bien, no suministran al corazón la nutrición exigida, que entonces quejará violentamente. Para el organismo, dentro del cual todo eso sucede, la queja es registrada bajo la forma de un dolor sofocante y opresor, en el medio del pecho, que es la principal característica de la angina (dolor espasmódico) del pecho. La angina del pecho generalmente se manifiesta en condiciones especiales de un esfuerzo mayor, refecciones exageradas, excitación emocional.

La raíz principal de la angina está en el problema inicial que desencadena la insuficiencia. El 95% de los casos, la causa predispuesta de la angina pectoris es la arteriosclerosis de las arterias coronarias, que es un proceso degenerativo, que resulta en disminución del calibre y estrechamiento del espacio interno de esas arterias coronarias, lo que perjudica el flujo sanguíneo. Todo ese cuadro interfiere en la irrigación del miocardio. De esa forma, por razón de un esfuerzo físico mayor, donde el corazón necesita más sangre, los vasos no son bastantes para proveer sus necesidades. Como el corazón no recibe la cantidad ideal de oxígeno, ocurre la insuficiencia coronaria crónica estable. Así, el mecanismo empieza a desencadenarse a partir de la lesión cardiovascular.

Sin embargo, la insuficiencia de las arterias que proveen el corazón puede todavía tener otros orígenes. Fiebre reumática, sífilis y lesiones de la válvula aorta son ejemplos de alteraciones que pueden provocar la disminución del flujo sanguíneo en las coronarias y, así, constituir causa de angina. Pero otras causas pueden aparecer y contribuir para creación del cuadro. Por ejemplo, en una persona portadora de hipertensión o diabetes, la insuficiencia coronaria puede desencadenar la angina; pero si no hay esa insuficiencia, no surge la alteración.

Para identificar la angina, en general, basta la descripción del cuadro por el enfermo. El examen físico puede, ocasionalmente, detectar algunas alteraciones cardiocirculatorias. Sin embargo, solamente con electrocardiograma y con la radiografía del corazón que se puede obtener elementos más precisos, porque el cuadro clínico en sí puede originar confusiones. Por ejemplo, desvíos de la columna vertebral pueden determinar la comprensión de algunas ramas nerviosas y originar el dolor "en el pecho".

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLICO
• INTÉRPRETE COMERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1283 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 06455-000
TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 28º andar - São Paulo - SP 01008-908
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1888 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-68
R.G. 1.613.369

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 5

En el cuerpo humano, el corazón impulsa sangre para todos los órganos, llevándoles el oxígeno que vino de los pulmones. Esta sangre es conducida por las arterias y vuelve al corazón a través de las venas, para conducirse al pulmón donde será nuevamente enriquecida con oxígeno. La resistencia al pasaje de la sangre por las arterias es proporcional a su volumen total, a su viscosidad y a la rigidez de la pared del vaso. Así, la presión arterial sanguínea es producto del volumen de sangre expulso por el corazón versus la resistencia a su pasaje. Por lo tanto, al medir la presión arterial, que normalmente es registrada en milímetros de mercurio (mmHg), evaluamos una relación de la cantidad de sangre dentro de la arteria y la capacidad de la arteria en acomodar esta sangre.

En la medida de la presión sanguínea, el primer número que es el de mayor valor, es llamado de sistólico y corresponde a la presión de la arteria en el momento que la sangre fue bombeada por el corazón. En el segundo número, o el de menor valor, es llamado de diastólico y corresponde a la presión en la misma arteria, en el momento que el corazón está relajado, tras una contracción. Actualmente, valores mayores que 12,0 para la presión sistólica, y 8,0 para la presión diastólica, caracterizan el estado de hipertensión arterial.

La hipertensión arterial sistémica que evoluciona de manera asintomática en la gran mayoría de los casos, constituye una de las principales causas de muerte en los países desarrollados, siendo uno de los principales factores de riesgo para morbilidad cardiovascular. Su prevalencia es elevada, y es diagnosticada en cerca del 15 al 20% de la población en general. En Brasil, no hay datos globales, pero se estima que por lo menos el 15 al 20% de la población sea hipertensa, lo que corresponde aproximadamente a treinta millones de personas. Las tasas de prevalencia en la población urbana adulta brasileña en estudios seleccionados varían del 22,3 al 43,9%.

La hipertensión arterial sistémica no controlada provoca alteraciones metabólicas y hormonales que son responsables por las complicaciones en los llamados órganos blancos, los cuales son: corazón, riñones, cerebro, retina y vasos sanguíneos.

La terapéutica de la hipertensión arterial cambia actualmente y se debe eso a varias razones. Primeramente, es debido al aumento del número de pacientes considerados de alto riesgo, secundario al crecimiento de la población mayor, al aumento de la incidencia de diabetes del tipo II que refleja un aumento de la obesidad en las sociedades industrializadas y a la mayor supervida de pacientes portadores de infarto, accidente vascular cerebral, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal.

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLICO
● INTÉRPRETE C. MERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1283 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 08455-000
TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01009-908
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1888 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.967.108-88
R.G. 1.613.389

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 6

En segundo lugar, innúmeros estudios randomizados y controlados han demostrado evidencias conclusivas que, en pacientes de alto riesgo, los niveles de reducción de la presión arterial deben ser considerablemente menores que los preconizados antiguamente.

En tercer lugar, para encontrar esos niveles ideales, múltiples fármacos son casi siempre necesarios. Recientes estudios consensuales han demostrado claramente que, en pacientes hipertensos portadores de insuficiencia renal y alto riesgo, son necesarios tres o cuatro fármacos para lograrse los niveles preconizados de presión arterial.

A pesar de la clara evidencia que la hipertensión arterial aumenta el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, de la relativa facilidad del diagnóstico de hipertensión, de la disponibilidad de varios fármacos antihipertensivos y de la evidencia de la disminución de la morbimortalidad cardiovascular con la regulación de la presión arterial, a través de varias clases de antihipertensivos, se esperaba que muchos pacientes estuvieran tomando adecuadamente su medicación y, en consecuencia, estuvieran con su presión arterial controlada.

Sin embargo, estudios recientes realizados en Canadá, Estados Unidos y en muchos otros países muestran que solamente el 50 al 60% de los pacientes hipertensos conocen sobre su enfermedad y sólo una minoría de estos es controlada. Por eso, se torna evidente la necesidad de una mejor detección y manejo del tratamiento de la hipertensión.

El control inadecuado de la presión arterial puede causarse por varios factores, incluso los innúmeros mecanismos fisiopatológicos y su heterogeneidad entre los pacientes, la falencia de los médicos en titular o modificar las medicaciones de primera línea y la adhesión del paciente al tratamiento.

El régimen antihipertensivo de un único fármaco, en general, alcanza sólo un mecanismo fisiopatológico que lleva al desarrollo, mantenimiento y progresión arterial. El rol de un mecanismo fisiopatológico en particular varía de paciente para paciente, lo que probablemente explica los bajos índices de respuesta de la monoterapia. Otra razón para la eficacia limitada de la monoterapia se relaciona al aumento compensatorio de otros mecanismos presores, con intento de anular los efectos antihipertensivos. Además, la hipertensión arterial puede asociarse a otras condiciones (diabetes mellitus, resistencia a glucosa, obesidad, dislipidemia, etc.) que son factores de riesgo para la morbimortalidad cardiovascular. De esta manera, además de controlar la presión arterial, los antihipertensivos deben tener, al mínimo, un efecto neutro (sino positivo) en estas condiciones. Además, los efectos metabólicos adversos (más comúnmente en altas dosis) desequilibran los efectos positivos de la reducción de la presión arterial.

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLIC
● INTÉRPRETE COMERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1293 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 08455-000
TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Badaró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01008-908
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1988 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.867.108-88
R.G. 1.813.389

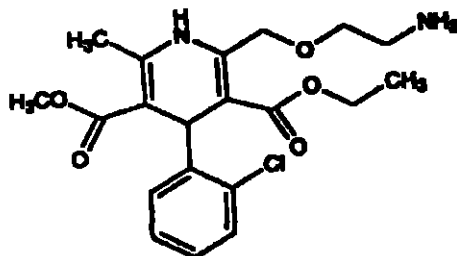
TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 7

Así, en el control a largo plazo de la hipertensión arterial, la adhesión del paciente al tratamiento es un aspecto fundamental. Se dificulta dicha adhesión por factores sociales, cognitivos y de comportamientos potenciados por la probabilidad de reacciones adversas con dosis aumentadas y por la necesidad de varias tomadas diarias que algunos de los medicamentos hipotensores necesitan. De ese modo, para controlar los niveles de presión arterial, varios estudios demuestran la necesidad de utilización de múltiples fármacos asociada a algunas recomendaciones para mejor adhesión del paciente al tratamiento, tales como: incentivo a las modificaciones en el estilo de vida, educar al paciente y la familia sobre la enfermedad, mantener una buena relación médico paciente y discutir la integración del tratamiento con el cotidiano del individuo.

La combinación fija de fármacos proporciona una mayor simplicidad del régimen terapéutico, permitiendo una reducción del número de comprimidos, que se asocia a una mejor adhesión del paciente al tratamiento. Además, el precio de la combinación fija de fármacos es usualmente menor, cuando comparada a la utilización de fármacos asociados en diferentes empaques. Por otro lado, la asociación de dos fármacos separadamente ofrece mayor flexibilidad en el proceso de titulación, cuando es comparado a combinación fija. Sin embargo, eso contrabalanza la evidencia de que cuanto más complejo el régimen terapéutico peor la adhesión.

La presente invención propone asociación farmacéutica entre un antagonista de los canales de calcio, la amlodipina, y un betabloqueador, el atenolol, útil para controlar los valores de la presión arterial, y, de esa manera, la hipertensión arterial sistémica, así como regular el flujo sanguíneo en las arterias coronarias, reduciéndole el riesgo de angina pectoris. Dicha asociación concuerda eficacia y menor incidencia de efectos adversos con menor número de dosis diarias.

El amlodipina forma parte del grupo de los antagonistas o bloqueadores de los canales de calcio, y pertenece a la clase de los dihidropiridínicos, siendo el fármaco que posee menores modificaciones estructurales y, por eso, mayor fotoestabilidad y menor tasa de depuración metabólica. La amlodipina, o (2-[2-amino-etoxil)metil]-4(2-clorofenil)-3-etoxycarbonil-5-metoxycarbonil-6-metil-1,4 dihidropiridina) es altamente soluble en agua y tiene como fórmula estructural llana:



WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLICO
● INTÉRPRETE C MERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1293 - 7º andar - sala 708 - Barueri - SP - 08455-000
TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01009-906
TEL.: 55 11 3188-6555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1988 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.887.108-88
R.G. 1.813.389

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 8

Los dihidropiridínicos inhiben el influjo de calcio a través de la membrana al interior de la musculatura cardiaca y vascular, promoviendo relajamiento de la musculatura vascular lisa. Presentan menor incidencia de depresión del miocardio y disturbios de conducción en comparación a los demás antagonistas de calcio.

Se absorbe la amlodipina de forma completa y gradual por el trato gastrointestinal con similar recuperación en orina y heces, que demuestra a través de ensayos radioactivos, cuando el fármaco es administrado por vía oral o por vía intravenosa. Alcanza picos séricos entre 6 y 9 horas, tras la administración vía oral. La biodisponibilidad es del 60 al 65%, siendo mayor entre los antagonistas de calcio.

Esta droga es extensamente metabolizada, tras administración oral. El primer paso sucede por la oxidación del análogo de la piridina con subsecuente deaminación oxidativa de la cadena lateral 2-aminoetoximetil o desesterificación del grupo 5-metoxicarbonil. Aunque la vía inicial del metabolismo sea semejante a de otros dihidropiridínicos, la tasa de oxidación de amlodipina parece ser menor. Los principales derivados de la amlodipina son derivados de la piridina, que son inactivos bajo el punto de vista de la actividad del bloqueo de los canales de calcio.

La amlodipina presenta alta ligadura con las proteínas plasmáticas alrededor del 98%, así como alta finidad tejidual, como fue evidenciado por el gran volumen de distribución, cerca de 21L/Kg. Este fármaco muestra una tasa de asociación y de disociación más lenta, cuando evaluados los tejidos vasculares y cardiacos aislados diferentemente de los demás dihidropiridínicos.

El análisis hemodinámico de la curva dosis respuesta de la amlodipina administrado vía intravenosa en pacientes con disfunción ventricular izquierda indica que dosis cumulativas de 10 a 20 mg promueven reducción de la presión arterial sistólica y diastólica, así como del índice de resistencia vascular sistémica en reposo. También hay un incremento significativo de la frecuencia y del índice cardiaco. El efecto primario de la amlodipina en pacientes con angina estable parece derivarse de la disminución de la poscarga y del aumento del desempeño cardiaco.

La vida media de eliminación de la amlodipina es de 35 a 50 horas, siendo la más prolongada entre los antagonistas de calcio, independiente de ser única o no la dosis administrada. Esta vida media larga permite el uso de la amlodipina en una sola tomada diaria.

Cerca del 60% de la dosis de amlodipina son excretados por la orina, siendo del 5 al 10% con la forma inactiva. La depuración plasmática de la droga es de 7 mL/min/Kg y se encuentra reducida en personas mayores. La excreción fecal es del 20 al 25% de la dosis, lo que sigue la excreción biliar.

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLICO
● INTÉRPRETE C. MERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1263 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 08455-000
TEL: 55 11 4191-8868 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01009-906
TEL: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL: 55 21 2507-1988 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

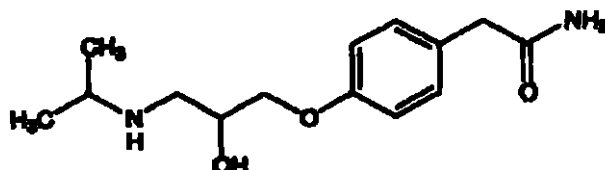
Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-88
R.G. 1.813.369

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 9

Como efectos adversos al amlodipina se pueden mencionar: edema, rubor, erupción cutánea, flaqueza, fadiga, ginecomastia, además de disturbios hematológicos, cardiovasculares, gastrointestinales, hepáticos, genitourinarios, visuales, músculo esqueléticos y eventos adversos en el metabolismo.

Otro principio activo utilizado en la presente invención es el atenolol, o 4-[2-hidroxi-3[(1-metiletil)amino]propoxi]bencenoacetamido, que posee la siguiente organización estructural:



Los antagonistas de calcio, como amlodipina, promueven importante y predominante vasodilatación arterial. Son antihipertensivos eficaces y reducen la morbimortalidad cardiovascular en personas mayores. Los betabloqueadores, como el atenolol, poseen como mecanismo de acción la disminución inicial del débito cardiaco, reducción de la secreción de la renina, readaptación de los barorreceptores y disminución de las catecolaminas en las sinapsis nerviosas. Son eficaces en el tratamiento de la hipertensión arterial y tienen eficacia también en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

El pico de respuesta antihipertensiva con el atenolol ocurre en 3 a 14 días y la respuesta inicial, en 3 horas. Su duración de acción, tras ingestión oral, es de 24 horas. El atenolol alcanza el pico de concentración en 2 a 4 horas. Posee biodisponibilidad del 40 al 60%, tras la ingestión oral y su absorción gastrointestinal es rápida e incompleta. El atenolol se une a las proteínas plasmáticas en menos del 5%. Solamente pequeñas cantidades penetran en el sistema nervioso central. Su volumen de distribución es de 50 a 75 litros (intravenoso). Su vida media de eliminación es de 6 a 7 horas.

No se metaboliza el atenolol en el hígado y no hay metabolito clínicamente activo alguno. Del 40 al 50% de excreción de atenolol es renal y el 50% de la excreción es a través de heces. Además, el atenolol es dializable.

Como eventos adversos al consumo de atenolol se pueden mencionar los siguientes disturbios: cardiovascular, metabólicos, gastrointestinales, genitourinarios, respiratorios, oftalmológicos, musculares, además de eventos adversos en el sistema nervioso central.

Los objetivos prácticos de la combinación terapéutica del atenolol o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la amlodipina, o

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLICO
● INTÉRPRETE COMERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1293 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 08455-000
TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 26º andar - São Paulo - SP 01008-908
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1986 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-88
R.G. 1.813.389

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 10

cualquier una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son de obtener un mejor control del flujo sanguíneo en las arterias coronarias, así como de la presión arterial y/o aumentar la tolerabilidad del organismo a estos disturbios, a través del uso de menores dosis del componente existente. La asociación farmacéutica propuesta por la presente invención del atenolol, o cualquier una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, es todavía la mejor opción en la hipertensión arterial asociada a la enfermedad arterial coronaria o a arritmias cardíacas.

La prescripción, en una única forma farmacéutica, de un betabloqueador y de un antagonista de calcio, se entiende, en esta invención, como atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, promueve una teórica y práctica ventaja de aumento de la adhesión del paciente, por reducir el número de dosis diarias y el número de medicamentos que el paciente debe cargar.

Del punto de vista farmacológico, los efectos hemodinámicos del atenolol, o de cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, son complementarios, pues actúan en diferentes mecanismos de la hipertensión arterial y de la angina pectoris. Además, ocurre neutralización de los efectos adversos que suceden con cada fármaco aisladamente. Como ejemplo, se tiene la disminución de taquicardia causada por los dihidropiridínicos y de vasoconstricción periférica proveniente del uso de los betabloqueadores.

Además, son medicamentos que presentan un perfil metabólico satisfactorio y también revierten o previenen fenómenos tróficos como la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la hipertrofia vascular. Por tratarse de fármacos de alta eficacia como monoterapia, presentan la capacidad de protección de los órganos blancos y presentan una baja incidencia de efectos adversos.

La asociación presentada por esta invención entre el atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, promueve una mayor tolerabilidad cuando comparada a los fármacos utilizados aisladamente, a través del siguiente mecanismo: la amlodipina reduce la vasoconstricción periférica provocada por atenolol y el atenolol reduce los efectos de la actividad simpática de la amlodipina.

Además de eso, la simple asociación del atenolol con la amlodipina en una misma formulación galénica no es obvia en el actual estado de la técnica, pues comprobadamente la asociación no es estable en la forma de comprimidos. Se logra la estabilidad solamente cuando los dos componentes

WERNER S. ROTHSCHILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLIC
● INTÉRPRETE COMERCIAL
ESPAÑHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1293 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 08455-000
TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01009-908
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1888 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-88
R.G. 1.813.389

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 11

activos de la formulación están comprendidos en cápsula gelatinosa dura, siendo que la amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, está con la forma de comprimidos y el atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, está con la forma de granulado.

Así, la farmacotécnica ideal lograda para la asociación de la presente invención es responsable por la estabilidad de la combinación farmacéutica de esas dos clases de principios activos (amlodipina o de cualquier una de sus sales farmacéuticamente aceptables con el atenolol o cualquier una de sus sales farmacéuticamente aceptables, lo que promueve el potencial del mecanismo de acción de la droga en el organismo.

De este modo, la combinación de la amlodipina (antagonista de calcio) con el atenolol (betabloqueador) en una única formulación galénica, o sea, cápsulas de gelatina dura, es estable racional y actual, pues además de tornar la terapéutica más sencilla, promueve un aumento en la eficacia, con reducción de las reacciones adversas y en dosis única diaria, lo que comprobadamente aumenta la adhesión del paciente al tratamiento hipotensor crónico y de la insuficiencia coronaria crónica estable (angina pectoris).

Se destina el presente medicamento a la prevención y al tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia coronaria estable en una única tomada diaria y consiste en la siguiente composición: de 5 a 20 mg de amlodipina y de 20 a 100 mg de atenolol.

Tal asociación, formulada según tecnología farmacéutica apropiada, puede presentar, además de los principios activos citados, excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se detalla a continuación algunos métodos de disolución comparativos entre comprimidos y cápsulas para cada principio activo:

Ejemplo 1: Besilato de amlodipina:

1.1 Descripción y referencia del método.

Condición 1:

Aparatos II (palas)

Medio de disolución: ácido clorhídrico 0,01 N

Temperatura: 37° C ± 0,5

Volumen: 900 mL

Velocidad de las palas: 100 rpm

Tiempo: 60 minutos

Según metodología local

Obs: Se han realizado muestreos en los tiempos: 10, 20, 30, 45 y 60 minutos.

Condición 2:

Aparatos II (palas)

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLIC
● INTÉRPRETE C MERCIAL
ESPAÑHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1293 - 7º andar - sala 708 - Barueri - SP - 08455-000
TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Badurô, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01009-908
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1988 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-88
R.G. 1.813.389

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 12

Medio de disolución: Tapón acetato 0,1 N pH 4,6

Temperatura: 37° C ± 0,5

Volumen: 900 mL

Velocidad de las palas: 100 rpm

Tiempo: 60 minutos

Según metodología local

Obs: Se han realizado muestreos en los tiempos: 10, 20, 30,45 y 60 minutos.

Condición 3:

Aparatos II (palas)

Medio de disolución: Tapón fosfato pH 6,8

Temperatura: 37° C ± 0,5

Volumen: 900 mL

Velocidad de las palas: 100 rpm

Tiempo: 60 minutos

Según metodología local

Obs: Se han realizado muestreos en los tiempos: 10, 20, 30,45 y 60 minutos.

1.2 Resultados de porcentajes disueltos:

Condición 1:

Cápsulas de besilato de amlodipina:

Muestras	10 minutos % Disolución	20 minutos % Disolución	30 minutos % Disolución	45 minutos % Disolución	60 minutos % Disolución
1	85,04	91,16	94,36	96,81	97,26
2	84,49	90,74	94,90	95,37	97,09
3	85,75	91,54	95,54	97,17	97,82
4	85,81	91,87	95,92	97,42	98,75
5	85,49	91,53	95,63	96,78	98,11
6	84,21	91,09	95,21	96,42	97,86
7	86,75	92,53	96,96	98,08	99,07
8	85,47	91,46	95,49	96,71	97,86
9	85,72	91,84	95,95	97,14	98,24
10	85,82	92,15	96,11	97,14	98,19
11	85,33	91,23	96,19	97,13	98,32
12	85,47	91,57	95,61	96,87	97,99

Comprimidos de besilato de amlodipina:

Muestras	10 minutos % Disolución	20 minutos % Disolución	30 minutos % Disolución	45 minutos % Disolución	60 minutos % Disolución
1	78,30	88,30	91,28	94,86	96,68
2	80,32	88,59	92,37	95,78	96,24
3	80,13	87,45	92,86	95,73	98,08

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLICO
e INTÉRPRETE C MERCIAL

ESPAÑHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS

TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araquã, 1283 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 08455-000

TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br

São Paulo: Rua Líbero Baduró, 377 - 20º andar - São Paulo - SP - 01008-908

TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5566 - E-mail: sp@fidelity.com.br

Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1988 - E-mail: rj@fidelity.com.br

Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br

Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br

Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br

Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517

C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.867.108-88

R.G. 1.613.369

TRADUÇÃO Nº

E-26423/05

LIVRO Nº

184

FOLHAS Nº

13

4	79,85	88,01	93,62	94,59	96,73
5	80,04	89,36	93,15	95,48	97,09
6	79,79	88,79	93,32	96,23	98,13
7	79,56	89,29	92,89	95,42	94,51
8	78,50	87,19	93,02	95,18	97,02
9	78,65	86,14	92,76	94,50	96,57
10	79,85	89,65	92,08	94,76	96,63
11	79,52	87,49	93,51	95,78	97,30
12	79,37	87,22	91,98	95,32	96,21

Condición 2:

Cápsulas de besilato de amlodipina:

Muestras	10 minutos	20 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
	% Disolución	% Disolución	% Disolución	% Disolución	% Disolución
1	76,85	77,95	80,99	81,82	82,26
2	77,63	78,53	81,00	81,59	84,10
3	79,55	81,36	84,52	84,68	85,66
4	77,73	79,95	82,74	83,17	84,25
5	78,51	80,76	84,59	85,48	87,64
6	77,42	79,79	83,12	84,09	85,67
7	78,02	80,63	83,92	84,84	85,56
8	75,52	78,14	79,84	82,13	84,72
9	76,62	78,63	81,11	82,31	85,84
10	78,81	81,38	83,98	85,14	86,73
11	78,55	79,39	81,85	83,33	86,37
12	77,32	79,35	82,32	83,19	86,29

Comprimidos de besilato de amlodipina:

Muestras	10 minutos	20 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
	% Disolución	% Disolución	% Disolución	% Disolución	% Disolución
1	70,44	78,73	83,61	84,88	86,15
2	69,91	79,20	84,10	83,89	85,62
3	70,02	78,41	83,27	84,48	86,92
4	71,21	79,06	83,95	85,07	87,13
5	70,68	77,90	82,72	86,85	85,31
6	68,37	77,26	82,04	83,59	85,19
7	69,30	78,83	83,71	84,68	86,56
8	68,95	78,34	83,18	83,94	85,84
9	69,99	78,81	83,12	84,72	86,17
10	69,11	79,13	84,03	84,92	86,94
11	70,12	79,20	84,12	85,29	87,58
12	71,88	79,29	81,27	85,52	87,29

117 52
110

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLICO
● INTÉRPRETE C MERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1283 - 7º andar - sala 708 - Barueri - SP - 08455-000
TEL.: 55 11 4181-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 2º andar - São Paulo - SP 01008-908
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1988 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-68
R.G. 1.813.389

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 14

Condición 3:

Cápsulas de besilato de amlodipina:

Muestras	10 minutos	20 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
	% Disolución	% Disolución	% Disolución	% Disolución	% Disolución
1	63,58	71,42	76,72	79,95	82,01
2	66,23	72,84	76,46	81,28	79,63
3	62,18	70,36	75,53	79,02	77,91
4	62,54	79,51	76,75	78,19	77,83
5	63,13	71,09	75,96	78,46	78,95
6	62,09	70,29	76,89	79,12	79,35
7	64,37	71,21	76,54	78,34	78,67
8	64,08	80,79	75,78	78,62	78,52
9	65,48	72,27	77,63	79,52	79,64
10	67,24	73,34	78,19	79,53	79,86
11	63,16	71,25	76,35	78,41	79,64
12	62,94	71,32	76,59	79,16	79,86

Comprimidos de besilato de amlodipina:

Muestras	10 minutos	20 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
	% Disolución	% Disolución	% Disolución	% Disolución	% Disolución
1	56,76	67,37	75,58	81,35	83,81
2	58,21	68,51	76,12	81,19	83,61
3	53,95	66,32	75,31	80,63	84,29
4	56,81	67,85	74,18	80,86	82,64
5	55,20	67,13	75,29	80,76	84,15
6	52,99	66,79	74,28	80,37	82,48
7	56,10	67,94	76,37	81,72	84,16
8	57,41	67,81	74,21	80,97	85,62
9	56,34	66,82	72,33	81,24	82,67
10	57,35	67,14	76,28	80,64	84,15
11	57,39	67,42	75,02	81,72	83,24
12	58,61	65,29	73,38	80,12	82,84

1.3: Promedios y desvíos:

Condición 1:

Cápsulas de besilato de amlodipina:

	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	85,45	0,77
20 minutos	91,56	0,53
30 minutos	95,66	0,69
45 minutos	96,92	0,66
60 minutos	98,05	0,56

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLICO e INTÉRPRETE C MERCIAL ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1293 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 08455-000
TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01008-908
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5568 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1988 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-88
R.G. 1.813.389

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 15

Comprimidos de besilato de amlodipina:

	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	79,49	0,84
20 minutos	88,12	1,20
30 minutos	92,74	0,75
45 minutos	95,30	0,57
60 minutos	96,77	0,97

Condición 2:

Cápsulas de besilato de amlodipina:

	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	77,71	1,40
20 minutos	79,66	1,51
30 minutos	82,50	1,90
45 minutos	83,48	1,62
60 minutos	85,42	1,66

Comprimidos de besilato de amlodipina:

	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	70,00	1,41
20 minutos	78,68	0,78
30 minutos	83,26	1,06
45 minutos	84,82	1,02
60 minutos	86,39	0,92

Condición 3:

Cápsulas de besilato de amlodipina:

	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	63,92	2,57
20 minutos	72,97	4,77
30 minutos	76,62	0,97
45 minutos	79,13	1,10
60 minutos	79,38	1,44

Comprimidos de besilato de amlodipina:

	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	56,43	2,95
20 minutos	67,20	1,26
30 minutos	74,86	1,64
45 minutos	80,96	0,62
60 minutos	83,64	1,10

1.4 Criterios de aceptación:

Para que los promedios de los porcentajes de disolución obtenidos en cada tiempo puedan utilizarse en los cálculos, el porcentaje del coeficiente de variación de estos resultados no puede ser mayor que el 20 % para los

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLICO
e INTÉRPRETE COMERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Argueta, 1293 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 06455-000
TEL: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Líbero Baduró, 377 - 20º andar - São Paulo - SP 01008-906
TEL: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5556 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL: 55 21 2507-1988 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL: 55 51 3346-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

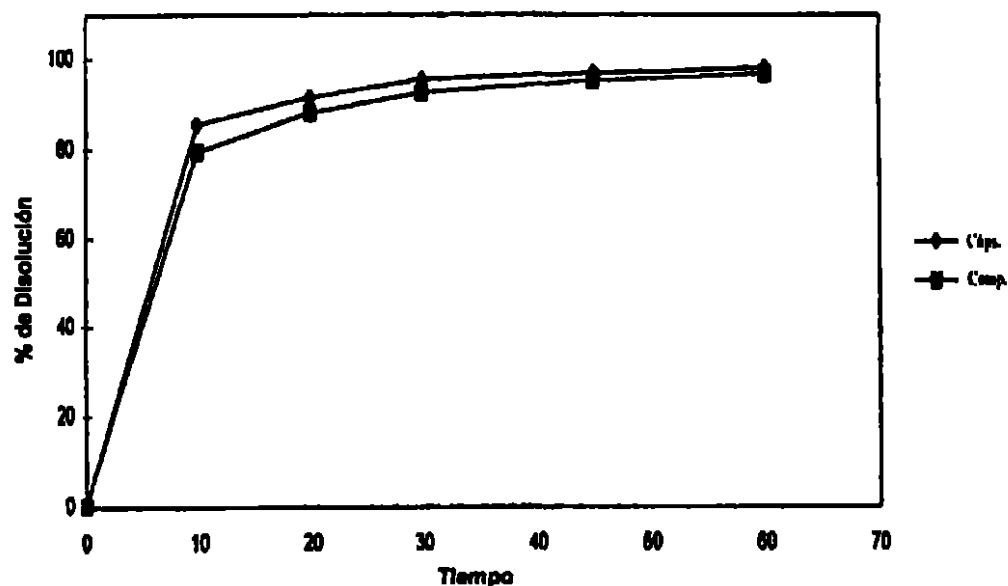
C.P.F. Nº 028.067.108-88
R.G. 1.613.369

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 16

tiempos iniciales (hasta 15 minutos) y no puede ser mayor que el 10% para los demás tiempos.

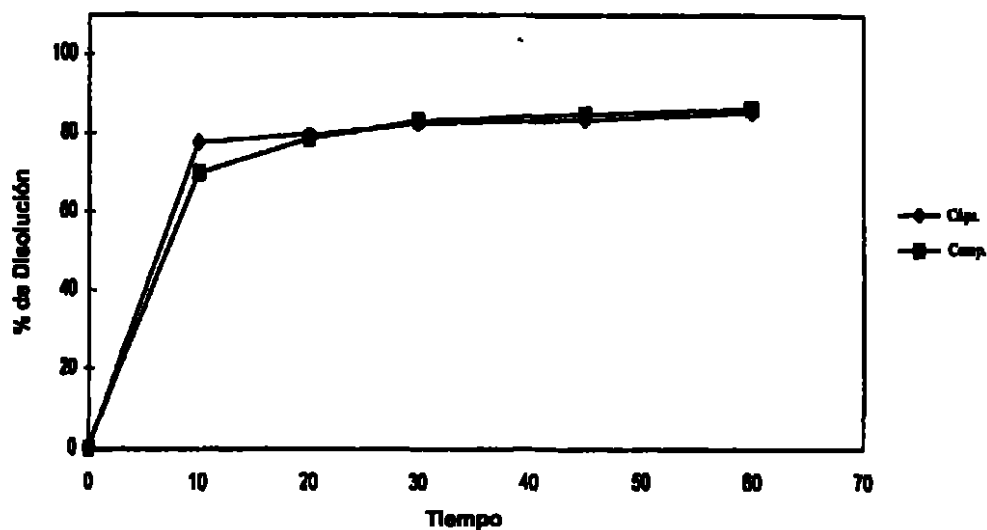
Condición 1:

Cápsulas x comprimidos (besilato de amlodipina en HCl 0,01 N):



Condición 2:

Cápsulas x comprimidos (besilato de amlodipina en tapón pH 4,6):



WERNER S. ROTHSCHILD DAVIDSOHN

TRADUT R PÚBLICO
● INTÉRPRETE C MERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1293 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 06455-000
TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01009-908
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1888 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

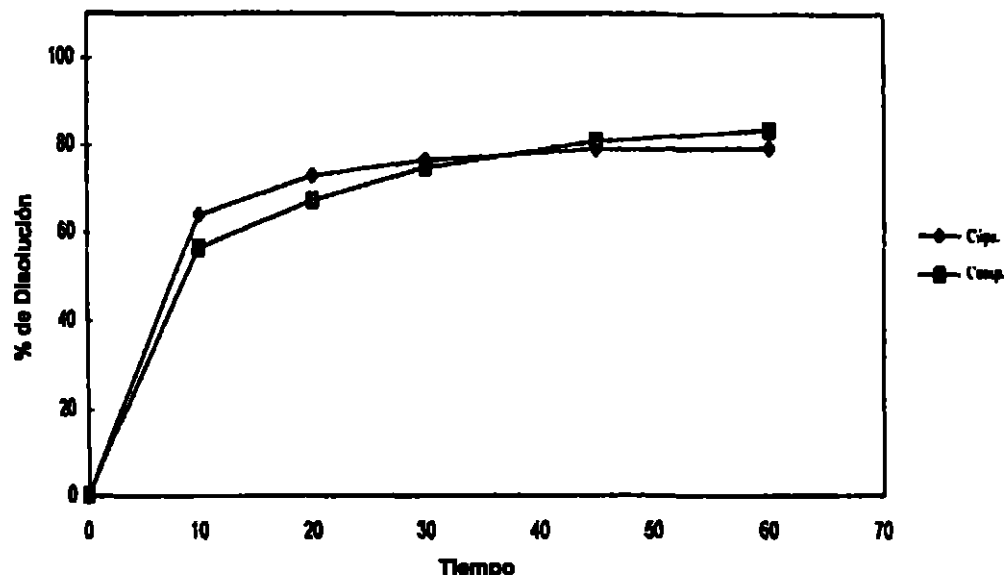
Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.967.108-68
R.G. 1.813.389

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 17

Condición 3:

Cápsulas x comprimidos (besilato de amlodipina en tapón pH 6,8):



1.5 Cálculo de los factores de Fs:

$$f1 = \left\{ \left[\frac{\sum t^{-n}}{Rt - Tt} \right] \frac{\sum}{\left[\sum t^{-n} Rt \right]} \right\} \sum \times 100$$

$$f2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum t^{-n} (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \right\} \times 100$$

Donde:

n - número de tiempos analizados

Rt = % de dissolução del producto referencia en el tiempo t

Tt = % de dissolução de otro producto en el tiempo t

Observaciones:

- 1) para que se considere similares las curvas de dissolução, el valor de f1 debe estar entre 0 y 15 y el valor de f2 debe estar entre 50 y 100.
- 2) el porcentaje de dissolução a cada tiempo t es el promedio de los resultados obtenidos de los 12 comprimidos.

1.6 Resultados del cálculo de Fs:

Condición 1: Cápsulas 5/25 mg (besilato de amlodipina) x comprimidos 5/25 mg (besilato de amlodipina)

F1 = 4,73

F2 = 67,68

Condición 2: Cápsulas 5/25 mg (besilato de amlodipina) x comprimidos 5/25 mg (besilato de amlodipina)

F1 = 2,92

F2 = 71,55

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLIC
e INTÉRPRETE COMERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1283 - 7º andar - sala 708 - Barueri - SP - 08455-000
TEL.: 55 11 4181-8888 - Fax: 55 11 4181-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 20º andar - São Paulo - SP 01008-908
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: ap@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1986 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto alegre: TEL.: 55 51 3346-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.967.108-88
R.G. 1.613.389

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 18

Condición 3: Cápsulas 5/25 mg (besilato de amlodipina) x comprimidos 5/25 mg (besilato de amlodipina)

F1 = 5,81

F2 = 65,59

Ejemplo 2: Atenolol:

2.1 Descripción y referencia del método:

Aparatos II (palas)

Medio de disolución: Tapón acetato 0,1 N pH 4,6

Temperatura: 37º C ± 0,5

Volumen: 900 mL

Velocidad de las palas: 50 rpm

Tiempo: 45 minutos

Según United States Pharmacopeia

Obs: Se han realizado muestreos en los tiempos: 10, 15, 20, 30 y 45 minutos.

2.2 Resultados de porcentajes disueltos:

Cápsulas de atenolol:

Muestras	10 minutos	15 minutos	20 minutos	30 minutos	45 minutos
	% Disolución	% Disolución	% Disolución	% Disolución	% Disolución
1	73,80	92,74	96,24	98,30	99,36
2	59,19	78,57	100,57	102,50	103,09
3	56,16	82,83	90,61	95,28	97,18
4	87,17	98,36	99,02	99,66	100,23
5	65,82	81,57	92,67	98,76	99,74
6	70,24	89,67	95,76	99,37	100,67
7	62,89	80,56	91,82	96,72	99,13
8	78,59	95,71	98,58	99,85	100,86
9	84,72	96,65	99,37	100,28	101,21
10	77,52	93,73	96,81	100,87	101,08
11	58,34	79,87	93,73	97,19	98,89
12	61,89	83,67	94,29	98,12	99,07

Comprimidos de atenolol:

Muestras	10 minutos	15 minutos	20 minutos	30 minutos	45 minutos
	% Disolución	% Disolución	% Disolución	% Disolución	% Disolución
1	62,52	79,40	88,91	94,64	96,87
2	64,94	82,46	90,10	96,21	98,64
3	66,23	83,96	93,10	94,49	97,54
4	66,38	84,99	95,71	97,11	98,27
5	62,48	79,57	88,18	95,00	98,26
6	64,91	82,49	88,92	96,45	97,85

116 57
115

WERNER S. ROTHSCHILD DAVIDSOHN

TRADUT R PÚBLICO
e INTÉRPRETE C MERCIAL
ESPAÑHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Areguáia, 1293 - 7º andar - sala 708 - Barueri - SP - 08455-000
TEL: 55 11 4181-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Líbero Baduró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01008-908
TEL: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL: 55 21 2507-1988 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto alegre: TEL: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-88
R.G. 1.813.389

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 19

7	68,94	85,48	94,15	96,51	98,37
8	60,54	78,70	92,30	98,78	99,18
9	64,45	80,56	93,58	95,41	97,85
10	61,83	78,25	94,56	96,34	98,19
11	65,49	85,45	91,23	97,34	99,47
12	61,84	79,71	92,51	94,32	96,83

2.3 Promedios y desvíos:

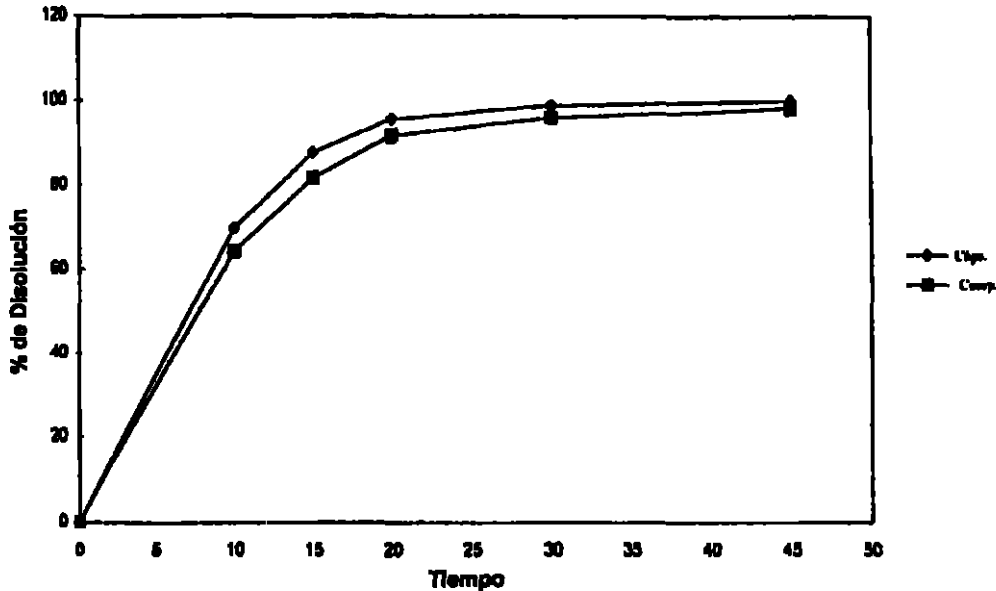
Cápsulas de atenolol:

	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	69,69	15,19
15 minutos	87,83	8,38
20 minutos	95,79	3,36
30 minutos	98,91	1,98
45 minutos	100,04	1,50

Comprimidos de atenolol:

	% de disolución media	% de CV de los resultados
10 minutos	64,21	3,70
20 minutos	81,75	3,33
30 minutos	91,94	2,68
45 minutos	96,05	1,39
60 minutos	98,11	0,82

2.4 Gráficos:



WERNER S. ROTHSCHILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLICO
● INTÉRPRETE C MERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1293 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 06455-000
TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01009-808
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1888 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-88
R.G. 1.813.389

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 20

2.5 Cálculo de los factores de Fs:

$$f1 = \{ [\sum t^{-n} | Rt - Tt |] \sum / [\sum t^{-n} Rt] \sum \times 100$$

$$f2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum t^{-n} (Rt - Tt)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

Donde:

n - número de tiempos analizados

Rt = % de disolución del producto referencia en el tiempo t

Tt = % de disolución de otro producto en el tiempo t

Observaciones:

- 1) para que se considere similares las curvas de disolución, el valor de f1 debe estar entre 0 y 15 y el valor de f2 debe estar entre 50 y 100.
- 2) el porcentaje de disolución a cada tiempo t es el promedio de los resultados obtenidos de los 12 comprimidos.

1.6 Resultados del cálculo de Fs:

Condición 1: Cápsulas 5/25 mg (atenolol) x comprimidos 5/25 mg (atenolol)

F1 = 6,48

F2 = 63,72

Conclusión:

De conformidad con los resultados obtenidos en los ejemplos 1 y 2, puede concluirse que los perfiles de disolución de las cápsulas que contiene amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la forma de comprimidos, y atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la forma de granulado, son mejores que los perfiles de disolución de los comprimidos que contienen los mismos principios activos, según se verificó en los ejemplos 1 y 2.

Dicha conclusión es importante porque comprueba que la amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la forma de comprimidos, en asociación con el atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la forma de granulado, los cuales están involucrados por una cápsula de gelatina dura, resulta en una formulación galénica más estable que la forma de comprimidos que contiene los mismos principios activos, además que no altera los perfiles de disolución de las drogas en el organismo.

[Páginas 1 a 3.]

REIVINDICACIONES

1. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, caracterizada por presentar, como principios activos, un antagonista de los canales de calcio y un betabloqueador;

WERNER S. ROTHSCILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLIC • INTÉRPRETE COMERCIAL ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araguaia, 1293 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 06455-000
TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 2º andar - São Paulo - SP 01008-908
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5556 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1888 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.987.108-88
R.G. 1.813.369

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 21

2. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada debido que el antagonista de los canales de calcio es la amlodipina o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables;
3. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque el betabloqueador es el atenolol o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables;
4. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por el hecho de, además de los principios activos, la formulación puede presentar todavía excipientes farmacéuticamente aceptables;
5. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por utilizarse en la prevención y en el tratamiento de la hipertensión arterial, así como de la insuficiencia coronaria estable (angina pectoris);
6. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por formularse según tecnología farmacéutica apropiada;
7. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, se presenta en la forma de comprimido;
8. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, se presenta en la forma de granulado.
9. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por el hecho del comprimido que contiene amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, y del granulado de atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, están dentro de una cápsula de gelatina dura;

WERNER S. ROTHSCHILD DAVIDSOHN

TRADUTOR PÚBLIC
e INTÉRPRETE COMERCIAL
ESPANHOL - ALEMÃO - PORTUGUÊS
TRADUÇÃO OFICIAL

Alphaville: Alameda Araçuaia, 1293 - 7º andar - sala 708 - Barueri - SP - 08455-000
TEL.: 55 11 4191-8888 - Fax: 55 11 4191-2888 - E-mail: alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Baduró, 377 - 29º andar - São Paulo - SP 01008-908
TEL.: 55 11 3188-5555 - Fax: 55 11 3188-5588 - E-mail: sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: TEL.: 55 21 2507-1888 - E-mail: rj@fidelity.com.br
Belo Horizonte: TEL.: 55 31 3274-4343 - E-mail: mg@fidelity.com.br
Curitiba: TEL.: 55 41 322-0077 - E-mail: pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: TEL.: 55 51 3348-1111 - E-mail: rs@fidelity.com.br
Brasília: TEL.: 55 61 327-8001 - E-mail: df@fidelity.com.br

Matr. JUCESP Nº 517
C.C.M. 42.049

C.P.F. Nº 028.967.108-68
R.G. 1.613.389

TRADUÇÃO Nº E-26423/05 LIVRO Nº 184 FOLHAS Nº 22

10. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque la farmacotécnica utilizada es responsable a la estabilidad de la asociación farmacéutica de la amlodipina o de cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables con el atenolol o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables;
11. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** por el hecho que la forma farmacéutica de cápsulas, que contiene amlodipina, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la forma de comprimido, y el atenolol, o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la forma de granulado, presenta mejores perfiles de disolución que en la forma de comprimido;
12. COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE, de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** por el hecho que la formulación presenta la siguiente composición: de 5 a 20 mg de amlodipina o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables y de 20 a 100 mg de atenolol o cualquier de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[Página 1]

RESUMEN

COMBINACIÓN FARMACÉUTICA EN UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EN LA INSUFICIENCIA CORONARIA CRÓNICA ESTABLE

La presente invención propone la asociación farmacéutica estable entre un betabloqueador en la forma de granulado y un antagonista de los canales de calcio que pertenece a la clase de los dihidropiridínicos en la forma de comprimido, los cuales son revestidos por una cápsula de gelatina dura.

[Está, al dorso de todas las páginas del documento, el siguiente tenor:]

INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

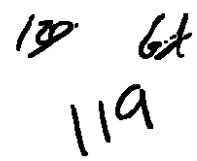
CERTIFICO que la presente fotocopia, en número de una, reproduce fielmente el documento archivado en este Instituto.

Río de Janeiro, 22 de Diciembre de 2004.

Firmado: [firma ilegible].

Nombre: Gloria Regina Costa - Mat. 00449119.

[Todas las hojas del documento están numeradas de 1 a 28.]



Alphaville: Alameda Araguaia, 1293 - 7º andar - sala 706 - Barueri - SP - 08455-000
TEL: 55 11 4181-8888 – **Fax:** 55 11 4181-2888 – **E-mail:** alphaville@fidelity.com.br
São Paulo: Rua Libero Badurô, 377 - 2º andar - São Paulo - SP 01008-908
TEL: 55 11 3188-5555 – **Fax:** 55 11 3188-5568 – **E-mail:** sp@fidelity.com.br
Rio de Janeiro: **TEL:** 55 21 2507-1888 – **E-mail:** rj@fidelity.com.br
Bole Horizonte: **TEL:** 55 31 3274-4343 – **E-mail:** mg@fidelity.com.br
Curitiba: **TEL:** 55 41 322-0077 – **E-mail:** pr@fidelity.com.br
Porto Alegre: **TEL:** 55 51 3346-1111 – **E-mail:** ra@fidelity.com.br
Brasília: **TEL:** 55 61 327-8001 – **E-mail:** df@fidelity.com.br

C.P.F. Nº 028.967.108-88
R.G. 1.613.389

NADA MAS constaba del documento que antecede que devuelvo con esta traducción fiel que cotejé, hallé conforme y firmo. Doy fe.
SOROCABA SP. 04 de Enero de 2005.

8º TABELÃO DE
NOTAS DA CAPITAL

WERNER S. R. DAVIDSOHN
Tradutor Público

Nos termos do capítulo XIV, items 67 e 67.1, das Normas de Serviço da Corregedoria Geral da Justiça do Estado de São Paulo - Brasil, sendo que o documento para produzir efeito no Brasil e para valer contra terceiros, deverá ser verificado em verdadeiro, e registrada a tradução (CC. art 140; LPR art. 145 - 2ª Parte).

8.º Centro de Notas da Capital - SP - Tubarão Brl. Douglas Eduardo Duarte
Rua XV de Novembro, 163 - Centro - CEP 01015-001 - PAJEC (11) 3241-3322 / Fax (11) 3108-1282

Encontro por SEMELHANÇA 3(5) FRA(5) de: VERNER SAMUEL ROUSSEIL
DAVIDSON (1420)
que conferem com os dados depositados neste cartão.
Vpn 01 7.25 EN TESTE DA VERNAR.
São Paulo, 04 de janeiro de 2005. Por semelhança seu valor econômico
4052004950400033495049555155 - Vm do sncm - como tal de autenticidade.

CONSULADO
DE COLOMBIA

ESPAÇO EM BRANCO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

334855
Pascho Arce
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB 10 A 10:31
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN SÃO PAULO

N.º 543

El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA: que
el señor NELSON G. DE SILVA
que autoriza el presente documento ejerció legalmente, en la
fecha allí expresada las funciones de ESCRIBIENTE

Autorizado por el Sr. P. S.

y que la firma y sello que en el documento aparecen como
suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

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

24.02.2005

São Paulo,

DERECHOS USO 2400 (Vinte y cuatro mil) Dólares



CARLOS MAURICIO ACHRO MONTEJO
CONSUL GENERAL

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

"Si está inconforme con el servicio prestado, diríjase al
Área de Quejas y Reclamos del Ministerio de
Relaciones Exteriores, Carrera 6 N.º 8-46, Bogotá,
D.C., Colombia; email: dquejas@minrext.gov.co"

2° EXAMEN DE FORMA, PATENTE DE INVENCION

Radicación N° **04-123478**

Folio **121**

Concepto Técnico N° **773**

Clasificación Internacional de Patentes: **A61K 31/44**

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486, se determinó que esta solicitud de **Patente**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art. 26-e)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art. 27-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art. 26-b)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la Invención (Art. 26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones (Art. 26-c)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art. 26-h)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los Países Miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes (Art. 26-i)
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art. 26-j)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ Ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO: 202051

Bogotá D C, octubre 07 de 2005.

121



2020
Bogotá D C

Doctor (a):
JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS.
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación N°	04-123478
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio N°	1027
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486, a partir del 09 de junio de 2006, por indicación del solicitante.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

11 OCT. 2005

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202051