

Bogotá D.C. Febrero de 2008.

Doctora
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
JEFE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ciudad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-033656-00002-0000

Fecha: 2008-02-18 16:14:17 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 2 PATENTILS Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 53 PLTICION Folia: 2

Referencia: Radicación: No. 2007-033656

Patente de Invención: UTILIZACIÓN DE UN COMPUESTO ANTI-
ATEROTROMBÓTICO PARA LA OBTENCIÓN DE MEDICAMENTOS
DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS VASCULARES

Asunto: Solicitud Examen de Patentabilidad

Publicación: Gaceta 582, Noviembre 30 de 2007

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, identificado con la cédula de ciudadanía No. 79'875.670 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional de abogado No. 124.953 del C.S. de la J., en calidad de apoderado de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, por medio del presente escrito me dirijo a su Despacho a fin de solicitar dentro del término legal se lleve a cabo el examen de patentabilidad de la solicitud de la referencia, de conformidad con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

Acompaño recibo que acredita el pago de las tasas correspondientes por valor de \$420.000.

De Usted, atentamente,

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO
C.C. No. 79'875.670 de Bogotá D.C.
T.P. No. 124.953 del C.S. de la J.

80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 07-033656- 00002-0000

RECIBO DE PAGOS DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-033656- 00002-0000
Fecha: 15/02/2008
Valor: 420,000.00

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 13,918
FECHA : FEBRERO 18 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3067129	15/02/2008	103,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3067130	15/02/2008	2,100,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3067131	15/02/2008	420,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3067440	15/02/2008	23,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4161751	15/02/2008	22,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
		TOTAL :	\$ 420,000.00

CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



No. 07-033656- -00003-0000

Fecha: 2008-02-26 15:15:02 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 32

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

Número del expediente: 07-33656

Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER

SOLICITUD
PUBLICADA

Apoderado: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

Título de la nueva creación o denominación del signo: "UTILIZACIÓN DE UN
COMPUESTO ANTI-ATEROTROMBÓTICO PARA LA OBTENCIÓN DE MEDICAMENTOS DESTINADOS
AL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS VASCULARES".

Gaceta: 582

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: <u>PROCAPS S.A</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CALLE 80 No. 78B -201</u>	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u>	Cual <u>890.106.527-5</u>	
	Teléfono: <u>(571)3719900</u> Fax: <u>(571)3730818</u>	Número <u>890.106.527-5</u>	
	E-mail:		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CARRERA 13 No. 119-95 OF 104</u>	C.C. ☐	NIT ☒
	Teléfono: <u>(571)2131213</u> Fax: <u>(571)6121979</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	Cual <u>51.975.664</u>	
		Número <u>51.975.664</u> TP <u>83823</u>	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo reve-
lado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y
como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA: _____

C.C. 51.975.664

TP. 83823

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 07.033656

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"UTILIZACIÓN DE UN COMPUESTO ANTI-
ATEROTROMBÓTICO PARA LA OBTENCIÓN DE
MEDICAMENTOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE
LOS TRASTORNOS VASCULARES"

Solicitante : LES LABORATOIRES SERVIER.

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 582 del 30 de noviembre de 2007

Yo, **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "UTILIZACIÓN DE UN COMPUESTO ANTI-ATEROTROMBÓTICO PARA LA OBTENCIÓN DE MEDICAMENTOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS VASCULARES",

4
84

cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

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

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 3 de abril de 2007, reivindicando prioridad bajo las solicitudes FR20060003082 del 2006-04-07; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 582 del 30 de noviembre de 2007, cuya publicación internacional corresponde a la WO2007116138 del 2007-10-18.
- 2.2. La solicitud colombiana **07.033656** objeto de la presente oposición, se refiere a la utilización del ácido 3-{6-[(4-cloro-fenilsulfonil)amino]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il}propiónico de la fórmula (I) bajo la forma de isómero óptico o de una de sus

sales farmacéuticamente aceptables, para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos vasculares en los pacientes que presentan un antecedente de accidente vascular cerebral, donde la obtención de el medicamento está destinado a reducir los sucesos cerebro-vasculares y cardio-vasculares en los pacientes, que presentan un antecedente de accidente cerebral; donde el medicamento está destinado a reducir los sucesos cerebrovasculares y cardio-vasculares en los pacientes que presentan un antecedente de accidente isquémico cerebral; donde está destinado a reducir los sucesos cerebrovasculares y cardio-vasculares en los pacientes que presentan un antecedente de ataque isquémico transitorio.

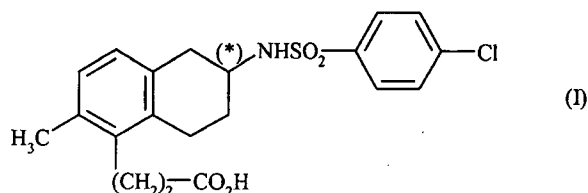
2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al uso y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente refieren al uso no es objeto patentable.

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

- D1: WO2005032533 publicada el 14 de abril de 2005.

86

2.5. Ahora bien, el documento D1 particularmente en la descripción desde la página 1 línea 19 a página 5 línea 4 y reivindicaciones 6, 7, y 9 a 11 revela una nueva asociación que consiste en un agente del anti-aterotrombotico y un agente antiagregador de plaqueta igual al compuesto de la presente solicitud objeto de oposición. Como tal, este documento anterior D1 evidencia la preexistencia de composiciones farmacéuticas que contienen como principios activos una asociación del compuesto (A) de la Formula I:



donde eventualmente se presentan en forma de isómero óptico o en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y de clopidogrel o de una uno de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o vario excipientes o vehículos inertes farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto (A) es bajo la forma de isómero óptico de configuración (R) y el compuesto (A) es en forma de sal de sodio. Según este documento anterior D1, se afirma que A es un antagonista específico de los receptores de TP, como un antagonista específica de tromoxano A2 y de receptores de prostaglandina-endoperoxido (PGG2-PGH2). Así, las cosas, tanto compuesto como su uso en el tratamiento de los trastornos vasculares son ampliamente conocidos en la técnica. Por lo tanto, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica, particularmente en el documento D1.

87

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 07-33656 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.8.1. **CARECE DE NOVEDAD**: Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 7 de abril de 2006 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, un ácido 3{6-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il}propiónico de la fórmula (I) bajo la forma de isómero óptico o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos vasculares en los pacientes que presentan un antecedente de accidente vascular cerebral, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que

como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

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

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **“UTILIZACIÓN DE UN COMPUESTO ANTI-ATEROTROMBÓTICO PARA LA OBTENCIÓN DE MEDICAMENTOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS VASCULARES”**, cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 582.

3. PRUEBAS

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

9
89

- D1: WO2005032533 publicada el 14 de abril de 2005.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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

5. ANEXOS

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

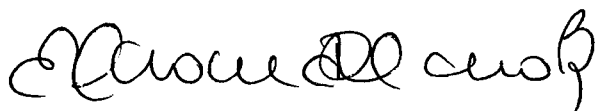
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de PROCAPS S.A.
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: WO2005032533 publicada el 14 de abril de 2005.

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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

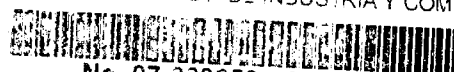
91

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 16,754
FECHA : FEBRERO 26 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-033656-00003-0000

Fecha 2008-02-26 15:15:02 Dep 2020 NUECREACIONE
ra 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
4 1 400 CPOSIOBSERVTER Folios: 32

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
SYNO PHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	83556	30/01/2008	1,882,000.00
SYNO PHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2131825	15/02/2008	1,596,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	266,000.00
	TOTAL :	\$ 266,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **07.033.656**, titulada "**UTILIZACIÓN DE UN COMPUESTO ANTI-ATEROTROMBÓTICO PARA LA OBTENCIÓN DE MEDICAMENTOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS VASCULARES**", cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER**, publicada en la gaceta No. 582 del 30 de Noviembre de 2007.

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

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

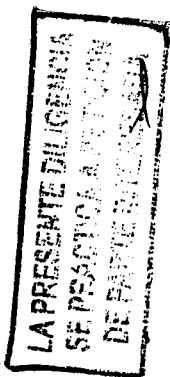
Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 20 días del mes de febrero de 2008.

PROCAPS S.A.

WALTER TANAKA TATEKAWA
C.C. N° 16'251.923
Representante Legal

Acepto:

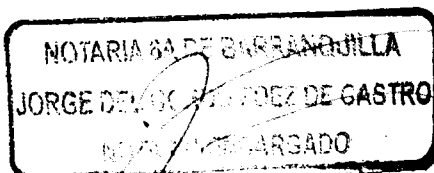
ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ
C.C. 51'975.664 de Bogotá
T.P.A. 83823 del C.S. de la J.



DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO ANTE EL
SUSCRITO NOTARIO SECTOR DE BARRANQUILLA
COMPARECIÓ Walter Tadekawa
IDENTIFICADO CON ceda # 16257923 Palmira (valle)
y declaró que es cierto el contenido del documento
anterior y suya la firma

Barranquilla

22 FEB. 2008



PRESENTACION PERSONAL
El anterior escrito fue presentado ante la
NOTARIA DIECIOCHO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C.

personalmente por Eliana J. Moreno Rodriguez

quien exhibió la c.c. 57978664 de 1 K

y Tarjeta Profesional No. 83823

Fecha 26 FEB. 2008

Walter Tadekawa

Walter Tadekawa

Walter Tadekawa



***** Pag. 1

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

05*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA DE LA CÁMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACIÓN DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303911.

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

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

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

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----
SIGLA: PROCAPS.

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



***** Pag. 2

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

05*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados, d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos, y hospitalarios para la salud humana y animal. e) La compra, venta, exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. f) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c). d) y e) antes descritos; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o in-

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

dustrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,224,500,000	*****1,224,500	*****1,000
Pagado		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir

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



***** Pag. 3

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

05*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

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

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

PROCAPS S.A.-----

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

PROCAPS S.A.-----

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

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
2. Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
3. Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

Suplentes

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

C E R T I F I C A

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

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



***** Pag. 4

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

05*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente.	
Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

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

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Ppal.	
Vargas Pertuz Ana Isabel	CC.*****32,696,645

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

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal.	
Lozada Villareal Milena	CC.*****32,748,111

C E R T I F I C A

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

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



***** Pag. 5

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

05*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día
que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAKA
TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO -----
CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN -----
VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA -----
DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO -----
CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME
FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial -----
amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA -----
CC.No.8.715.941, y al señor ANTONIO VARELA DIAZ CC.No.72.004.699,
para que en nombre y representacion de PROCAPS S.A., suscriban -----
declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este -----
obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y -----
operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas,
como tambien los demas documentos relacionados con ellas, -----
notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.
c.-Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON -----
TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS
CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de -----
PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier
documento relacionado con los tramites o registros de Comercio -----
Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d)
Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN -----
ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER
TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A.; endosen los titulos valores de la
sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
(1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: EI representante legal de la -----
sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta
que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General -----
Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de
las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 20 de Marzo de 2007.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en

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

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en
Certificados Especiales.

m. fajon

18
98

ANEXO 1

19
99

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 avril 2005 (14.04.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/032533 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/18, 31/4365,
A61P 9/00 // (A61K 31/4365, 31:18)

(74) Représentant commun : LES LABORATOIRES
SERVIER; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie
Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/002489

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

(22) Date de dépôt international : 1 octobre 2004 (01.10.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Données relatives à la priorité :
0311595 3 octobre 2003 (03.10.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
CLOAREC-BLANCHARD, Laure [FR/FR]; 13, rue
Emile Duclaux, F-75015 Paris (FR). CORDA, Stefano
[IT/FR]; 43, rue Petion, F-75011 Paris (FR). LEROND,
Laurence [FR/FR]; 20, avenue La Bruyère, F-78160
Marly-Le-Roi (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.



A1

WO 2005/032533

(54) Title: NOVEL ASSOCIATION CONSISTING OF AN ANTI-ATHEROTHROMBOTIC AGENT AND OF A PLATELET ANTIAGGREGATING AGENT

(54) Titre : NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTI-ATHEROTHROMBOTIQUE ET D'UN ANTIAGREGANT PLAQUET-
TAIRE

(57) Abstract: The invention relates to a novel association consisting of an anti-atherothrombotic agent and of a platelet antiaggre-
gating agent. The invention also relates to medicaments.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une nouvelle association d'un anti-athérombotique et d'un antiagrégant plaquet-
taire.

- 1 -

NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTI-ATHEROTHROMBOTIQUE ET D'UN ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE

La nouvelle invention a pour objet une nouvelle association d'un anti-athérombotique et d'un antiagrégant plaquettaire et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

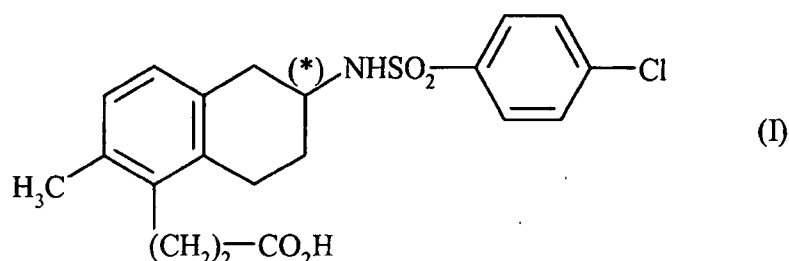
- 5 Plus spécifiquement, la présente invention concerne l'association d'un antagoniste spécifique des récepteurs TP et de clopidogrel.

Le thromboxane A₂ (TXA₂) est un métabolite instable de l'acide arachidonique qui est impliqué dans la pathogenèse de nombreuses maladies cardiovasculaires. Le thromboxane A₂ est un puissant activateur des plaquettes mais également un puissant vasoconstricteur
10 qui possède des propriétés prolifératives et pro-adhésives cellulaires.

Le TXA₂ et d'autres métabolites de l'acide arachidonique tels que les endoperoxydes (PGG₂-PGH₂), les HETE et les isoprostanes exercent leur activité par le biais de récepteurs communs nommés récepteurs TP (thromboxane - prostaglandines - endoperoxydes).

Récemment, de nombreux travaux de recherche ont été effectués dans le but de prévenir
15 les phénomènes liés à la production excessive de thromboxane A₂ dans les systèmes cardiovasculaire et neurovasculaire. Parmi ces antagonistes, ceux décrits dans le brevet EP 648 741 se sont avérés de puissants et sélectifs antagonistes des récepteurs TP, actifs par voie orale et ayant une longue durée d'action.

Plus particulièrement, le composé (A) de formule (I) :



20

sous forme racémique ou d'isomère optiquement pur ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, s'est avéré être un puissant anti-athérombotique.

- 2 -

Le composé A est un antagoniste spécifique des récepteurs TP, plus particulièrement un antagoniste spécifique du thromboxane A₂ et des récepteurs des prostaglandines-endoperoxydes (PGG₂-PGH₂) qui lui confère un puissant effet athérothrombotique.

5 De manière générale, la formation d'un thrombus après la rupture d'une plaque d'athérome résulte de l'interaction entre les plaquettes circulantes et le collagène de la lame basale de l'endothélium vasculaire exposée au flux sanguin. Ce phénomène est nommé athérothrombose.

Le collagène est présent dans la lame basale de la paroi vasculaire et est le facteur déterminant de la thrombogénicité des lésions athéromateuses chez l'homme comme chez
10 l'animal.

L'adhésion plaquettaire aux fibres du collagène intervient via le récepteur au collagène et implique l'adhésion des plaquettes, leur activation et leur agrégation.

L'activation des plaquettes est accompagnée de la libération de deux principaux agonistes, l'ADP et le thromboxane A₂ qui se lient à leurs récepteurs respectifs (P2Y, TP) sur les
15 plaquettes adjacentes et amplifient l'adhésion et l'agrégation plaquettaire.

L'ADP est également présent dans le sang en tant que médiateur circulant, alors que le thromboxane A₂ est un puissant médiateur secondaire formé dans les plaquettes activées à partir de l'acide arachidonique via la cyclo-oxygenase 1.

Le thromboxane A₂ non seulement favorise la thrombose mais induit également un
20 dysfonctionnement de la paroi vasculaire (vasoconstriction) et favorise la prolifération et l'infiltration inflammatoire de la paroi.

Parmi les traitements antiplaquettaires disponibles actuellement, l'aspirine permet l'inhibition de la production plaquettaire issue du thromboxane A₂, le clopidogrel, quant à lui, inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP.

- 3 -

L'ADP et le thromboxane A₂ jouent un rôle important et complémentaire dans la formation du thrombus artériel.

Le composé A agit en bloquant l'agrégation plaquettaire induite par le thromboxane A₂ et les autres ligands des récepteurs TP, quelle que soit leur origine, plaquettaire ou
5 extraplaquettaire.

Il agit de plus en inhibant la vasoconstriction induite par le thromboxane A₂ et en s'opposant au dysfonctionnement endothélial et à la prolifération ainsi qu'à l'inflammation de la paroi vasculaire.

Nous avons maintenant découvert chez l'Homme que l'association du composé A avec le
10 clopidogrel permettait de façon surprenante d'obtenir une synergie d'activité antithrombotique.

En effet, le composé A et le clopidogrel agissant sur des voies complètement différentes de l'agrégation plaquettaire, il était particulièrement judicieux d'associer ces deux composés afin d'envisager une nouvelle approche thérapeutique.

15 De manière surprenante, il s'est avéré que l'association du composé A et du clopidogrel permettait d'obtenir une importante synergie d'activité qu'aucun enseignement de la littérature ne pouvait laisser prévoir. Cette association a permis d'améliorer l'effet antithrombotique évalué par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire *ex-vivo* induite par le collagène.

20 Lors de ce test, il a été montré que l'activité antithrombotique du composé A est potentialisée en présence de clopidogrel et augmente de manière extrêmement importante et totalement non prévisible. En outre cette association présente un bon profil d'acceptabilité.

Dans les associations selon l'invention, le composé (A) et le clopidogrel peuvent se
25 présenter sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables.

- 4 -

Parmi les sels d'addition du composé (A), on peut citer à titre non limitatif les sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable comme les sels de sodium, de potassium, de *tert*butylamine, de diéthylamine, etc...

A titre préférentiel, le sel utilisé sera le sel de sodium.

- 5 Parmi les sels d'addition du clopidogrel, on préférera l'hydrogénosulfate.

Dans les associations selon l'invention, le composé (A) possède préférentiellement la configuration absolue (R).

- La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques renfermant une association du composé (A) et de clopidogrel, éventuellement sous forme de sels
10 pharmaceutiquement acceptables avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés.

- Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les
15 suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient.

Dans les compositions selon l'invention, les quantités des principes actifs sont comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et entre 10 et 600 mg pour le clopidogrel.

- 20 Les compositions selon l'invention sont donc utiles pour le traitement des maladies cardiovasculaires dans lesquelles l'activation des récepteurs TP est impliquée ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies. Ces conditions incluent à titre non limitatif le syndrome coronaire aigu, l'angor stable ou instable, le dysfonctionnement endothélial, les maladies vasculaires liées à l'athérosclérose, l'hypertension, le diabète,

- 5 -

l'insuffisance cardiaque, la prévention et le traitement des troubles du système vasculaire, cardiovasculaire ou neurovasculaire, et des troubles thromboemboliques associés notamment à l'athérosclérose, la fibrillation auriculaire, les gestes chirurgicaux invasifs en cardiologie, neurologie, pathologie vasculaire et radiologie (angioplastie, pose de stents, pontages, cathéters...).

Mesure de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène :

10 10 mg du composé A et 75 mg de clopidogrel ont été administrés par voie orale pendant trois jours à 18 volontaires, traités au préalable par 75 mg de clopidogrel pendant 7 jours. L'effet de l'association du composé A et du clopidogrel a été comparé aux effets du composé A et du clopidogrel administrés séparément.

Lors de ce test, le pourcentage d'inhibition de l'agrégation plaquettaire ex-vivo induite par le collagène (5µg/ml) a été calculé par mesure de l'agrégation plaquettaire sur plasma citraté riche en plaquettes (PRPc) à l'aide d'un agrégomètre.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- 15 – l'administration du composé A seul conduit à 35 % d'inhibition,
- l'administration du clopidogrel seul conduit à 11 % d'inhibition,
- l'administration de l'association du composé A et du clopidogrel conduit à 62 % d'inhibition.

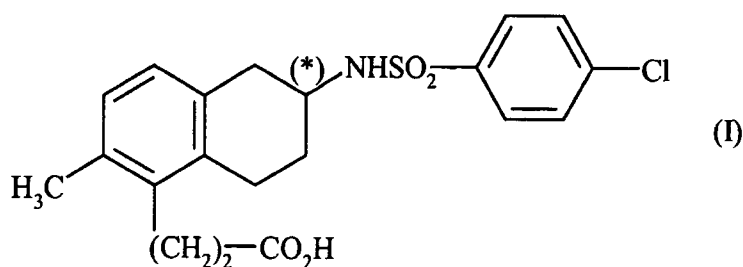
20 Les résultats montrent très clairement que l'administration de ces deux composés en association permet d'obtenir un effet synergique sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène.

Cet effet antiagrégant obtenu grâce à l'association est ainsi supérieur à la somme des effets des deux produits pris séparément. Rien dans la littérature ne pouvait laisser suggérer ce type de résultat.

25 Les résultats suggèrent que cette association peut s'avérer bénéfique dans les conditions aiguës ou chroniques où un effet antithrombotique majoré associé à un effet vasculaire est nécessaire (prise en charge en aigu ou prévention secondaire des maladies neurovasculaires ou cardiovasculaires...).

REVENDICATIONS

1- Association du composé (A) de formule (I) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable et de clopidogrel ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable :



5

2- Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

3- Association selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'un sel de sodium.

10 4- Association selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3 caractérisée en ce que le clopidogrel est sous forme d'hydrogénosulfate.

5- Composition pharmaceutique contenant comme principes actifs une association du composé (A) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de clopidogrel ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes pharmaceutiquement acceptables.

15

6- Composition pharmaceutique selon la revendication 5 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

- 7 -

7- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 ou 6 caractérisée en ce que le composé (A) est sous forme de sel de sodium.

8- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5, 6 ou 7 caractérisée en ce que le clopidogrel est sous forme d'hydrogénosulfate.

5 9- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 8 caractérisé en ce que les quantités de principes actifs sont respectivement comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et 10 et 600 mg pour clopidogrel.

10 10- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 9 utile pour le traitement des maladies cardiovasculaires dans lesquelles l'activation des récepteurs TP est impliquée ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies.

15 11- Composition pharmaceutique selon la revendication 10 utile pour le traitement du syndrome coronaire aigu, de l'angor stable ou instable, du dysfonctionnement endothélial, des maladies vasculaires liées à l'athérosclérose, à l'hypertension, au diabète et à l'insuffisance cardiaque, la prévention et le traitement des troubles du système vasculaire, cardiovasculaire ou neurovasculaire, et des troubles thromboemboliques associés notamment à l'athérosclérose, la fibrillation auriculaire, les gestes chirurgicaux invasifs en cardiologie, neurologie, pathologie vasculaire et radiologie.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

F. /FR2004/002489

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/18 A61K31/4365 A61P9/00
 //(A61K31/4365, 31:18)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, SCISEARCH, PASCAL, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/109543 A1 (OGLETREE MARTIN L) 12 June 2003 (2003-06-12) paragraph '0308!; claims 1,2	1-11
A	KAKKOS S.K. ET AL: "S- 18886: Servier." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, (1 SEP 2002) 3/9 (1324-1327)., 1 September 2002 (2002-09-01), XP008028385 abstract	1-11
A	EP 0 648 741 A (ADIR) 19 April 1995 (1995-04-19) cited in the application page 1, lines 1-6; examples 1,18-23	1-11

-/--



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 2005

Date of mailing of the international search report

26/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Blott, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/002489

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ANDERSON H V ET AL: "Platelet inhibition reduces cyclic flow variations and neointimal proliferation in normal and hypercholesterolemic-atherosclerotic canine coronary arteries." CIRCULATION. 6 NOV 2001, vol. 104, no. 19, 6 November 2001 (2001-11-06), pages 2331-2337, XP002313743 ISSN: 1524-4539 the whole document -----	1-11
A	YAO S K ET AL: "Combined ADP and thromboxane A2 antagonism prevents cyclic flow variations in stenosed and endothelium-injured arteries in nonhuman primates." CIRCULATION. UNITED STATES DEC 1993, vol. 88, no. 6, December 1993 (1993-12), pages 2888-2893, XP009028066 ISSN: 0009-7322 the whole document -----	1-11
A	HERMAN A G: "Rationale for the combination of anti-aggregating drugs" THROMBOSIS RESEARCH 15 SEP 1998 UNITED KINGDOM, vol. 92, no. 1 SUPPL. 1, 15 September 1998 (1998-09-15), pages S17-S21, XP000910424 ISSN: 0049-3848 the whole document -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC./FR2004/002489

24
109

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003109543 A1	12-06-2003	US 6509348 B1	21-01-2003
EP 0648741 A	19-04-1995	FR 2711139 A1	21-04-1995
		AT 146454 T	15-01-1997
		AU 676377 B2	06-03-1997
		AU 7582094 A	11-05-1995
		CA 2118102 A1	16-04-1995
		CY 2141 A	21-06-2002
		DE 69401190 D1	30-01-1997
		DE 69401190 T2	03-07-1997
		DK 648741 T3	09-06-1997
		EP 0648741 A1	19-04-1995
		ES 2098109 T3	16-04-1997
		GR 3022637 T3	31-05-1997
		HK 64397 A	23-05-1997
		JP 2859138 B2	17-02-1999
		JP 7188155 A	25-07-1995
		NZ 264703 A	26-09-1995
		US 5472979 A	05-12-1995
		ZA 9408082 A	05-06-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PL FR2004/002489

110

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/18 A61K31/4365 A61P9/00
//(A61K31/4365,31:18)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, SCISEARCH, PASCAL, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2003/109543 A1 (OGLETREE MARTIN L) 12 juin 2003 (2003-06-12) alinéa '0308!; revendications 1,2	1-11
A	KAKKOS S.K. ET AL: "S- 18886: Servier." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, (1 SEP 2002) 3/9 (1324-1327)., 1 septembre 2002 (2002-09-01), XP008028385 abrégé	1-11
A	EP 0 648 741 A (ADIR) 19 avril 1995 (1995-04-19) cité dans la demande page 1, ligne 1-6; exemples 1,18-23	1-11
	----- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

G document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 janvier 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/01/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Blott, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

P.../FR2004/002489

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	ANDERSON H V ET AL: "Platelet inhibition reduces cyclic flow variations and neointimal proliferation in normal and hypercholesterolemic-atherosclerotic canine coronary arteries." CIRCULATION. 6 NOV 2001, vol. 104, no. 19, 6 novembre 2001 (2001-11-06), pages 2331-2337, XP002313743 ISSN: 1524-4539 le document en entier -----	1-11
A	YAO S K ET AL: "Combined ADP and thromboxane A2 antagonism prevents cyclic flow variations in stenosed and endothelium-injured arteries in nonhuman primates." CIRCULATION. UNITED STATES DEC 1993, vol. 88, no. 6, décembre 1993 (1993-12), pages 2888-2893, XP009028066 ISSN: 0009-7322 le document en entier -----	1-11
A	HERMAN A G: "Rationale for the combination of anti-aggregating drugs" THROMBOSIS RESEARCH 15 SEP 1998 UNITED KINGDOM, vol. 92, no. 1 SUPPL. 1, 15 septembre 1998 (1998-09-15), pages S17-S21, XP000910424 ISSN: 0049-3848 le document en entier -----	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/002489

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2003109543 A1	12-06-2003	US 6509348 B1	21-01-2003
EP 0648741 A	19-04-1995	FR 2711139 A1	21-04-1995
		AT 146454 T	15-01-1997
		AU 676377 B2	06-03-1997
		AU 7582094 A	11-05-1995
		CA 2118102 A1	16-04-1995
		CY 2141 A	21-06-2002
		DE 69401190 D1	30-01-1997
		DE 69401190 T2	03-07-1997
		DK 648741 T3	09-06-1997
		EP 0648741 A1	19-04-1995
		ES 2098109 T3	16-04-1997
		GR 3022637 T3	31-05-1997
		HK 64397 A	23-05-1997
		JP 2859138 B2	17-02-1999
		JP 7188155 A	25-07-1995
		NZ 264703 A	26-09-1995
		US 5472979 A	05-12-1995
		ZA 9408082 A	05-06-1995