



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-033189- -00001-0000

Fecha: 2008-07-30 15:30:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 39

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12

1

OPOSICION A:

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados
Marcas de Productos o Servicios

☐ Marca Colectiva
☐ Marca de Certificación
☐ Lema Comercial

2

SOLICITUD PUBLICADA

Número del expediente: 07 033.189
Solicitante: PROCAPS S.A.
Apoderado: LAURA CATALINA SILVA BARRERA
Título de la nueva creación o denominación del signo:
UNA PRESENTACION FARMACÉUTICA EN FORMA DE CAPSULA BLANDA DE GELATINA QUE INCLUYE UN ANTAGPNISTA DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II Y UN DIURETICO ASÍ COMO EL PROCESO PARA CONFORMAR DICHA PRESENTACION.
Gaceta: 591 de 30 de Abril de 2008, número de publicación 40.

3

OPOSICION PRESENTADA POR:

OPOSITOR	Nombre: Lafrancol S.A. Dirección: Carrera 1 No. 46-84 Teléfono: (092) 449.30.51 Fax: Domicilio: Cali – Valle	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890 301 463 -8
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: 621.26.31 E-mail: info@reyes-abogados.com Fax: 621.25.42 Domicilio: Bogotá, D.C.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44655

4

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, 16 (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial), 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia).

Justificación: VER ANEXO

5

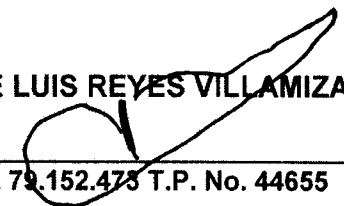
Comprobante de pago No. 08-60.874 (Oposición) Fecha Julio 30 de 2008
(Prórroga) Fecha _____

6

Anexos:

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

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR**FIRMA:** **C.C.No. 79.152.475 T.P. No. 44655**

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF:

Expediente 07-033-189

TÍTULO SOLICITADO: UNA PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA EN FORMA DE CÁPSULA BLANDA DE GELATINA QUE INCLUYE UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II Y UN DIURÉTICO ASÍ COMO EL PROCESO PARA CONFORMAR DICHA PRESENTACIÓN.

PUBLICACIÓN:

Gaceta 591 de 30 de Abril de 2008, número de publicación 40.

SOLICITANTE:

PROCAPS S.A.

APODERADO:

LAURA CATALINA SILVA BARRERA

TRÁMITE:

PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando como agente oficioso, en nombre de la sociedad **LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.**, de conformidad con la caución prestada, y estando dentro del plazo establecido por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **07-033-189**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16, 18 y 30 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base

en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A. – LAFRANCOL S.A.** legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría, en forma contraria al Régimen Común Andino de Propiedad Industrial, el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud colombiana en trámite relacionada con una composición transparente en cápsulas de gelatina blanda, conteniendo una combinación de valsartán y agentes diuréticos, preferiblemente hidroclorotiazida, incumple con los requisitos indispensables para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal y como se demuestra con los siguientes argumentos:

- 3.1** Primero que todo, la combinación farmacológica entre antagonistas del receptor de angiotensina II y los agentes diuréticos que pretende la formulación reivindicada por la solicitud colombiana en trámite, no resulta ser más que una alternativa terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial, además, es de amplio conocimiento que su acción conjunta no solo reduce los valores de presión arterial sino que reduce en el paciente los posibles daños cardíacos y fisiológicos en diversos órganos, daños derivados de dicha condición hipertensiva, veamos:

❖ **Angiotensin II Antagonists For Hypertension: Are There Differences In Efficacy¹?**

Abstract: We compared the antihypertensive efficacy of available drugs in the new angiotensin-II-antagonist (AIIA) class. The antihypertensive efficacy of losartan, valsartan, irbesartan, and candesartan was evaluated from randomized controlled trials (RCT) by performing a metaanalysis of 43 published RCT. These trials

¹ Paul R. Conlin, J. David Spence, Bryan Williams, Arthur B. Ribeiro, Ikuo Saito, Claude Benedict⁶ and Antonius M. G. Bunt. Am J Hypertens (2000) 13, 418–426; doi: S0895-7061(99)00237-X

involved AIIA compared with placebo, other antihypertensive classes, and direct comparisons between AIIA. A weighted-average for diastolic and systolic blood pressure reduction with AIIA monotherapy, dose titration, and with addition of low-dose hydrochlorothiazide (HCTZ) were calculated. Weighted-average responder rates were also determined. The metaanalysis assessed a total of 11,281 patients. The absolute weighted-average reductions in diastolic (8.2 to 8.9 mm Hg) and systolic (10.4 to 11.8 mm Hg) blood pressure reductions (not placebo-corrected) for AIIA monotherapy were comparable for all AIIA. Responder rates for AIIA monotherapy were 48% to 55%. Dose titration resulted in slightly greater blood pressure reduction and an increase in responder rates to 53% to 63%. AIIA/hydrochlorothiazide combinations produced substantially greater reduction in systolic (16.1 to 20.6 mm Hg) and diastolic (9.9 to 13.6 mm Hg) blood pressure reductions than AIIA monotherapy and responder rates for AIIA/HCTZ combinations were 56% to 70%. This comprehensive analysis shows comparable antihypertensive efficacy within the AIIA class, a near-flat AIIA-dose response when titrating from starting to maximum recommended dose, and substantial potentiation of the antihypertensive effect with addition of HCTZ.

❖ **Influence Of The Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan On Diuretic-Induced Metabolic Effects In Elderly Hypertensive Patients: Comparison With A Calcium Channel Blocker².**

Abstract: **OBJECTIVE:** Diuretic therapy frequently induces undesirable biochemical changes and side effects. We compared metabolic effects of a low-dose diuretic (D) given in combination with an angiotensin II receptor antagonist, losartan (L), with those resulting from a diuretic given in combination with a calcium channel blocker, slow-release nifedipine (N). **MATERIAL AND METHODS:** Thirty-seven elderly patients with mild to moderate hypertension (mean age: 71 +/- 3 years) were treated with either L+D (n = 18) or N+D (n = 19) for 1 year. Diuretic therapy included low-dose trichlormethiazide or low-dose furosemide in numbers of patients that were similar between L+D and N+D groups. Blood pressure, serum electrolytes, uric acid, blood glucose, renal function and lipid parameters were measured at baseline, 6 months and 1 year. **RESULTS:** Effective blood pressure control was observed in both groups at 6 months, and with further improvement at 1 year. Serum potassium was significantly decreased from baseline at 6 months ($p < 0.01$) and 1 year ($p < 0.01$) in the N+D group, but not in the L+D group. Serum uric acid was significantly increased from baseline at 6 months ($p < 0.01$) and 1 year ($p < 0.01$) in the N+D group, but had minimally decreased at 1 year in the L+D group ($p < 0.1$). Blood glucose, renal function and lipid parameters did not change in either group. **CONCLUSION:** The combination of losartan and low-dose diuretics effectively treated hypertension in elderly patients while minimizing the metabolic consequences of diuretic therapy. Larger trials will be necessary to confirm this finding.

❖ **Angiotensin II Receptor Antagonists Alone And Combined With Hydrochlorothiazide: Potential Benefits Beyond The Antihypertensive Effect³.**

² Ohnishi K, Kohno M, Yukiiri K, Masugata H, Wada Y, Takagi Y, Ohmori K. Int J Clin Pharmacol Ther. 2001 Oct;39(10):417-22.

³ Meredith PA. Am J Cardiovasc Drugs. 2005;5(3):171-83.

Abstract: Angiotensin II receptor antagonists (angiotensin receptor blockers; ARBs) and thiazide diuretics have an accepted place in the management of hypertension. Most patients require combination therapy with two or more drugs to adequately control blood pressure to targets recommended by European and international guidelines. ARBs and the thiazide diuretic hydrochlorothiazide have complementary modes of action. Fixed-dose combinations of an ARB and low-dose hydrochlorothiazide provide a convenient and effective treatment option for patients who do not achieve blood pressure targets on monotherapy, without compromising the placebo-like tolerability of ARBs. In Europe, fixed-dose combinations with hydrochlorothiazide currently are available for the ARBs candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, and valsartan. Recently, a number of studies have focused on the use of ARBs in monotherapy and in combination therapy, in conditions including congestive heart failure, post-myocardial infarction management, hypertension with cardiovascular risk factors, and diabetic and non-diabetic nephropathy. Evidence from these studies suggests a beneficial role beyond the antihypertensive effect of these therapies in providing protection against cardiovascular, renovascular, and cerebrovascular events.

❖ **Combination Antihypertensive Drugs: Recommendations For Use⁴.**

Abstract: The recommendation for first-line therapy for hypertension remains a beta blocker or diuretic given in a low dosage. A target blood pressure of less than 140/90 mm Hg is achieved in about 50 percent of patients treated with monotherapy; two or more agents from different pharmacologic classes are often needed to achieve adequate blood pressure control. Single-dose combination antihypertension therapy is an important option that combines efficacy of blood pressure reduction and a low side effect profile with convenient once-daily dosing to enhance compliance. Combination antihypertensives include combined agents from the following pharmacologic classes: diuretics and potassium-sparing diuretics, beta blockers and diuretics, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and diuretics, angiotensin-II antagonists and diuretics, and calcium channel blockers and ACE inhibitors.

❖ **Angiotensin II AT1 Receptor Antagonism Prevents Detrimental Renal Actions Of Acute Diuretic Therapy In Human Heart Failure⁵.**

Abstract: Although effective in relieving symptoms of edema in congestive heart failure (CHF), diuretic-induced natriuresis may be associated with reductions in glomerular filtration rate (GFR) and effective renal plasma flow (ERPF), which subsequently may reduce the duration of natriuresis. Moreover, recent studies have reported that the preservation of GFR is an important predictor of survival in human CHF. We hypothesized that the acute detrimental renal hemodynamic and tubular responses to furosemide in symptomatic human CHF will be attenuated by AT1 receptor blockade with losartan. We defined the renal hemodynamic and tubular actions and aldosterone responses to furosemide (40 mg, orally) in the presence of acute AT1 receptor antagonism (losartan, MSD, 50 mg orally) vs. placebo in 10 subjects with CHF (New York Heart Association II-III) in a double-blind, placebo-controlled crossover study. Furosemide with placebo increased sodium excretion and reduced ERPF and GFR ($P < 0.05$ vs. baseline). After 4 h, sodium excretion compared with baseline was decreased ($P < 0.05$). In contrast, furosemide with losartan resulted in a greater increase in sodium excretion but without reductions in ERPF and GFR ($P < 0.05$ vs. placebo). After 4 h, sodium

⁴ Skolnik NS, Beck JD, Clark M. Am Fam Physician. 2000 May 15;61(10):3049-56.

⁵ Hornig H, Chen, Margaret M, Redfield, Linda J, Nordstrom, Alessandro Cataliotti, and John C. Burnett, Jr. AJP-Renal Physiol • VOL 284 • MAY 2003 • www.ajprenal.org.

excretion was greater compared with the placebo group. Importantly, plasma aldosterone tended to increase in the placebo group, whereas it was decreased ($P < 0.05$ vs. baseline) only in the losartan group. These studies underscore the pathophysiological role of the AT1 receptor in mediating detrimental renal and adrenal properties of diuretics in human CHF. AT1 receptor antagonism preserves GFR and renal blood flow and enhances sodium excretion during acute diuretic therapy in addition to inhibiting aldosterone secretion. These findings support the use of AT1 receptor blockade for human CHF requiring acute diuretics to improve renal hemodynamic and tubular function and to suppress aldosterone.

Por si no fuese suficiente exponer que la combinación farmacológica entre los mismas clases de fármacos que la solicitud colombiana en trámite reivindica es ampliamente reconocida y utilizada en el tratamiento de la hipertensión, existen publicaciones de carácter científico que además mencionan explícitamente los mismos fármacos que son preferenciales en la combinación de la solicitud colombiana en trámite, veamos:

❖ Valsartan/Hydrochlorothiazide⁶.

Abstract: Valsartan/hydrochlorothiazide (HCTZ) combines an angiotensin II AT1 receptor blocker with a thiazide diuretic to produce additive blood pressure reductions without major effects on heart rate. HCTZ did not significantly alter valsartan pharmacokinetics; during combination therapy, HCTZ pharmacokinetics differed from those seen with HCTZ monotherapy. In clinical trials in patients with essential hypertension, adding HCTZ 12.5 or 25 mg/day to valsartan 80 mg/day resulted in a greater blood pressure reduction than increasing the valsartan dosage from 80 to 160 mg/day. The valsartan/HCTZ combination was generally more effective than either drug given alone. Efficacy of the combination was maintained during up to 3 years of treatment. Valsartan/HCTZ was well tolerated in both short and long term trials. The most common adverse events were dizziness, headache and fatigue. The overall incidence of adverse events with the combination was similar to that with placebo. HCTZ-induced hypokalaemia was less common during combination therapy.

❖ Pulse Pressure Responses In Patients Treated With Valsartan And Hydrochlorothiazide Combination Therapy⁷.

Abstract: In a randomized, double-blind, parallel-group study of middle-aged and elderly patients, we examined the effects of treatment with the angiotensin receptor blocker valsartan (Val) in combination with hydrochlorothiazide (HCTZ) on pulse pressure (PP). After a 2-week washout period, patients entered a 4-week single-blind Val 160 mg once daily run-in period before randomization to one of three treatment groups: Val 160 mg ($n = 666$), Val 160 mg/HCTZ 12.5 mg ($n = 670$) or Val 160 mg/HCTZ 25 mg ($n = 666$), once daily for eight weeks. Sitting PP at baseline was similar in all groups. From baseline to randomization, Val

⁶ Langtry HD, McClellan KJ. Drugs. 1999 May;57(5):751-5; discussion 756-8.

⁷ Carretta R, Trenkwalder P, Martinez F, Tykarski A, Teitelbaum I, Fagan T, Oddou P, Mallion J. J Int Med Res. 2003 Sep-Oct;31(5):370-7.

monotherapy reduced PP by 4.7 +/- 10.2 mmHg (mean +/- SD). At the end of the study, overall reductions in PP were 6.7 mmHg for Val 160/HCTZ 12.5 and 7.5 mmHg for Val 160/HCTZ 25. Val monotherapy reduced PP in mild-to-moderate hypertensive patients. Val combined with HCTZ provides an additional dose-related reduction in PP.

❖ **Valsartan/Hydrochlorothiazide: A Review Of Its Use In The Management Of Hypertension⁸.**

Abstract: Valsartan/hydrochlorothiazide is a fixed-dose (valsartan 80, 160 or 320mg plus hydrochlorothiazide 12.5 or 25mg) angiotensin II receptor blocker/diuretic drug combination indicated for the treatment of patients with essential hypertension not adequately controlled by monotherapy. There is ample evidence that valsartan/hydrochlorothiazide is an effective fixed-dose combination antihypertensive agent. However, efficacy and tolerability data pertaining to the 320mg dose of valsartan in the combination are currently relatively few. There is also some evidence of potential benefits associated with the relatively favourable tolerability profile of the combination, the low occurrence of new-onset diabetes mellitus versus amlodipine and the valsartan-associated improvements in cardiac and endothelial function.

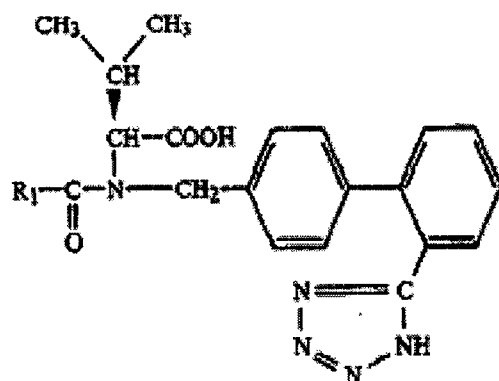
Como observa, la asociación de Valsartan y de Hidroclorotiazida es una asociación que por sus beneficios comprobados y ampliamente reconocidos sobre las complicaciones de la hipertensión, es utilizada frecuentemente en terapia farmacológica, en consecuencia formular dicha combinación bajo una misma forma farmacéutica para administración concomitante, resulta totalmente carente de nivel inventivo.

- 3.2 En cuanto a la formulación de dicha combinación farmacológica en cápsulas de gelatina blanda, cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce que la inclusión de cualquier principio activo, o la combinación de estos, debe ajustarse a la previa realización de los respectivos ensayos de formulación y preformulación que aseguren que todos los compuestos incluidos se mantengan estables y así mismo proporcionen las características de seguridad eficacia y eficiencia que se buscan en un medicamento. Por lo tanto la inclusión de los compuestos antagonistas del receptor de angiotensina II y los diuréticos que se mencionan en la solicitud colombiana en cápsulas de gelatina blanda no puede pretender de manera alguna nivel inventivo, en el sentido que todo se resume a seleccionar los excipientes y las condiciones que conlleven a que la mezcla que contenga dicha combinación sea compatible dentro de

⁸ Wagstaff AJ. Drugs. 2006;66(14):1881-901.

una formulación cuyas características, utilidades y limitaciones se encuentran ampliamente descritas en el estado de la técnica⁹.

- 3.3. Por si fuera poco lo consignado hasta el momento, es importante tener en cuenta que la patente americana US 5,399,578 "ACYL COMPOUNDS" publicada el 21 de marzo de 1995 revela un compuesto de fórmula:



(Valsartán) sus sales, procesos de

preparación y su uso en medicamentos como agentes antagonistas de angiotensina II para tratar la presión sanguínea alta y la insuficiencia cardiaca.

Más adelante, este documento describe:

The pharmaceutical preparations according to the invention which contain the compound according to the invention or pharmaceutically acceptable salts thereof are those for enteral, such as oral, furthermore

rectal, and parenteral administration to (a) warm-blooded animal(s), the pharmacological active ingredient being present on its own or together with a pharmaceutically acceptable carrier. The daily dose of the active ingredient depends on the age and the individual condition and also on the manner of administration.

⁹ Vila Jato J.L.; Tecnología Farmacéutica, Volumen II, Capítulo 2, paginas 62 a 67.

The novel pharmaceutical preparations contain, for example, from about 10% to about 80%, preferably from about 20% to about 60%, of the active ingredient. Pharmaceutical preparations according to the invention for enteral or parenteral administration are, for example, those in unit dose forms, such as sugar-coated tablets, tablets, capsules or suppositories, and furthermore ampoules. These are prepared in a manner known per se, for example by means of conventional mixing, granulating, sugar-coating, dissolving or lyophilizing processes. Thus, pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining the active ingredient with solid carriers, if desired granulating a mixture obtained, and processing the mixture or granules, if desired or necessary, after addition of suitable excipients to give tablets or sugar-coated tablet cores.

(...)

Other orally utilizable pharmaceutical preparations are hard gelatin capsules, and also soft closed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The hard gelatin capsules may contain the active ingredient in the form of granules, for example in a mixture with fillers, such as lactose, binders, such as starches, and/or lubricants, such as talc or magnesium stearate, and, if desired, stabilizers. In soft capsules, the active ingredient is preferably dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, paraffin oil or liquid polyethylene glycols, it also being possible to add stabilizers.

(..)

Como vemos, y si bien es cierto esta anterioridad no sugiere la combinación con otro tipo de agente como por ejemplo un diurético, no es menos que, evidentemente el nivel inventivo de la solicitud en trámite se encuentra desvirtuado dado que la anterioridad citada tantas veces señala claramente la existencia previa de **formas orales en cápsulas de gelatina blanda de agentes para el tratamiento de la hipertensión arterial (entre los que se encuentra Valsartán) junto con solventes adecuados** tal como se revela en la solicitud colombiana 07-033-189.

La patente americana US 6,294,197 "SOLID ORAL DOSAGE FORMS OF VALSARTAN" publicada el 25 de septiembre de 2001, revela principalmente formas de dosificación sólidas que comprenden a) valsartan y opcionalmente HCTZ, y b) aditivos farmacéuticamente aceptables para la

preparación de formas de dosificación oral sólidas por métodos de compresión; sin embargo, en su parte descriptiva señala también que dichos agentes para administración oral también pueden estar en forma de cápsulas, teniendo tanto las tabletas como las cápsulas ciertas ventajas sobre la administración parenteral de los mismos, veamos:

The oral administration of such pharmaceutical agents as tablets or capsules has certain advantages over parenteral administration such as i.v. or i.m.: Diseases requiring treatment with painful injectable formulations are considered to be more serious than those conditions which can be treated with oral dosage forms. However, the major advantage with oral formulations is held to be their suitability for self administration whereas parenteral formulations have to be administered in most cases by a physician or paramedical personnel.

Lo anterior anticipa de alguna manera lo que se pretende revelar ahora en la solicitud colombiana en trámite, que es la formulación en cápsulas de a) un agente para el tratamiento de la hipertensión arterial como Valsartan y b) un diurético como HCTZ, en consecuencia, se demostraría la ausencia de nivel inventivo de la misma.

3.4. Para terminar, y si tenemos en cuenta que la primera reivindicación de la solicitud colombiana en trámite hace referencia a:

"Una presentación farmacéutica en forma de cápsula blanda de gelatina CARACTERIZADA PORQUE la cápsula es llenada con una solución transparente y comprende una combinación: a) un agente para el tratamiento de la hipertensión arterial, enfermedades congestivas y post infarto agudo de miocardio o sus sal farmacéuticamente aceptable; b) un diurético; c) una mezcla de solventes farmacéuticamente aceptables; d) un coadyuvante de la solubilidad; y, opcionalmente e) un agente ionizante y f) agua" (cursiva fuera del texto)

es importante mencionar en primer término y llamar la atención del despacho a la generalidad e indeterminación principalmente de dicha reivindicación 1, toda vez que son muy amplias las posibilidades que podrían ser protegidas

mediante patente no solo para excipientes o vehículos de la formulación sino para la sustancias activas antihipertensivas y diuréticas ya que abarca toda clase de principios activos pertenecientes a este tipo de categoría farmacológica.

Sin perjuicio de la existencia de reivindicaciones dependientes¹⁰, resulta claro que la primera reivindicación pretende obtener exclusiva sobre una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda, que comprende una mezcla de solventes, un coadyuvante de la solubilidad, un agente ionizante y dos agentes activos. No hacen falta mayores disquisiciones para concluir que la reivindicación en cuestión, en caso de ser concedida cubriría, sin determinarlos, TODOS LOS COMPUESTOS QUE SEAN ANTIHIPERTENSIVOS Y DIURÉTICOS, y EXCIPIENTES CON LAS CARACTERÍSTICAS ANTES MENCIONADAS. Además de ser indeterminada, la reivindicación primera carece de claridad en tanto pretende amparar un número indefinido de compuestos, sin mencionar siquiera sus nombres específicos o incluir sus fórmulas químicas.

En conclusión la solicitud colombiana en tramite carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, principalmente porque todos los aspectos contenidos en su capítulo reivindicatorio, específicamente la combinación farmacológica entre antagonistas de angiotensina II y diuréticos y la formulación en cápsulas blandas de gelatina son aspectos ampliamente descritos con anterioridad en el estado de la técnica, y su aplicación para obtener el tipo de formulaciones que describe, se limitan a juntar y aplicar para el caso, dichos conocimientos ampliamente reconocidos.

Por lo expuesto anteriormente, respetuosamente llamo la atención sobre el hecho de que la solicitud de la referencia, en todas sus reivindicaciones, no cumple con los requisitos dispuestos en la Decisión 486 de 2000, por tal razón no puede ser objeto de privilegio de patente de invención.

¹⁰ Se recuerda que no sólo a la luz del artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, sino al tenor del Manual de Examen de la Oficina Europea de Patentes, Parte C, capítulo III, apartado 4-4.1, Art. 84, página 28, (Guidelines for Examination in the European Patent Office – Published by EPO, 1999), el requisito de claridad debe cumplirse tanto en las reivindicaciones individualmente consideradas, como en éstas como un todo. (Según traducción libre del opositor). No resulta de recibo en este caso excusar la indeterminación y falta de claridad de la primera y más importante reivindicación con base en sus dependencias.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16, 18 y 30 (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- Tecnología Farmacéutica, Volumen II, Capítulo 2, paginas 62 a 67.
- Abstracts de todas las publicaciones científicas mencionadas en el acápite de fundamentos de la oposición.
- Patente americana US 5,399,578, portada y columnas 25 a 28 y 63 a 64.
- Patente americana US 6,294,197, portada y columnas 1-2.

VI. ANEXOS

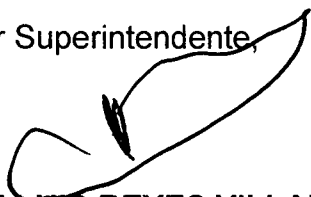
Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificado de existencia y representación legal de Lafrancol S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. El mencionado en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

Tanto el suscrito apoderado como mi representada, **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A. – LAFRANCOL S.A.**, las recibiremos en la secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado, localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 207, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 de C.S.J.

las láminas formadas pasan entre unas matrices rotatorias troqueladas, situadas tangencialmente, al tiempo que el material de relleno, a 20 °C, es inyectado a través de bombas volumétricas entre las dos láminas. La fuerza que imprime el líquido inyectado expande la lámina de gelatina, originando pequeñas bolsas cuyo tamaño y forma dependerá de las matrices utilizadas. Los extremos de estas bolsas son sellados y cortados por acción de la presión y el calor al que están sometidas, siendo recogidas en recipientes que contienen solventes refrigerados, para evitar la adhesión de unas cápsulas a otras. Este método, al igual que el anterior, permite la producción de cápsulas bicolores de diferentes tamaños y formas.

Una adaptación moderna de este método, puesta a punto por los Laboratorios Lederle, permite la formulación de polvos secos en estas cápsulas e, incluso, mediante el uso de un adaptador, se pueden incorporar comprimidos en una película de gelatina.

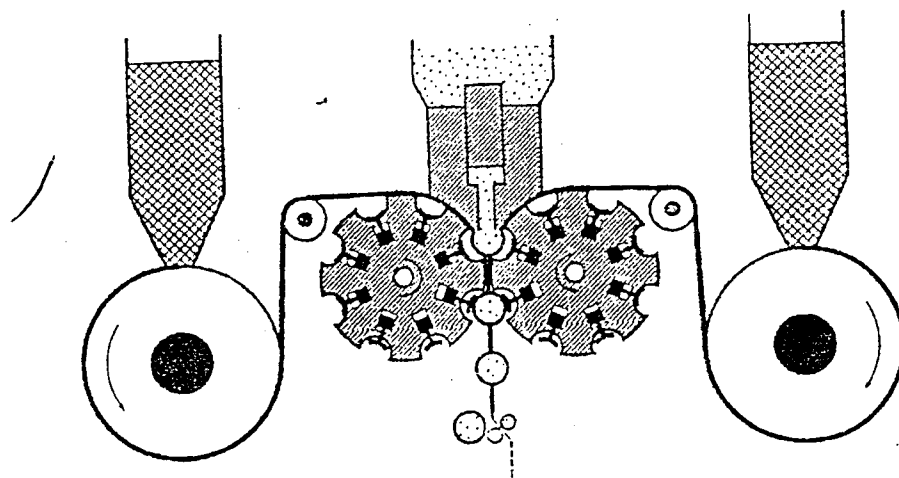


FIGURA 2.3. Esquema del procedimiento de Scherer para la fabricación de cápsulas blandas.

Otro método que puede emplearse en la fabricación de estas cápsulas, aunque mucho menos utilizado, es el método de goteo, que origina cápsulas esféricas, también denominadas "perlas". El método consiste en hacer gotear desde una tobera el material de relleno sobre una solución caliente de gelatina que fluye a través de un tubo que rodea la boca de la tobera (figura 2.4). En la salida de la tobera, por efecto de la tensión superficial, se forma una gota del líquido de relleno rodeada por la gelatina. Las gotas caen en un recipiente que contiene un líquido frío, generalmente parafina líquida a 4 °C, donde solidifican y se redondean. A diferencia de los métodos anteriores, las cápsulas así obtenidas no presentan soldadura y, además, el procedimiento únicamente permite la formación de cápsulas monocolores.

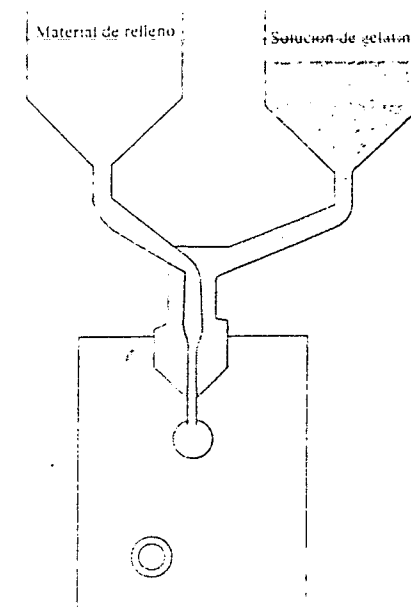


FIGURA 2.4. Esquema del método de goteo para la formación de cápsulas elásticas.

C) Condiciones de almacenamiento

Tradicionalmente, las cápsulas se envasaban en recipientes de vidrio o contenedores de plástico que, en ocasiones, poseen una sustancia desecante para prevenir la adsorción excesiva de humedad. Sin embargo, en la actualidad, las cápsulas suelen envasarse en *blisters* de plástico o aluminio, que aseguran una mayor protección de las formas unitarias. Las cápsulas que contienen aceites como líquido de relleno son bastante estables en climas templados, incluso aunque los envases que las contienen no garanticen la protección frente a la humedad. Si los productos que contienen son líquidos higroscópicos, deben protegerse frente a la humedad, incorporándose en envases tales como frascos de vidrio con tapones de rosca o *blisters* que aseguren una total hermeticidad. Además de la humedad, la temperatura puede desempeñar un papel importante en la estabilidad de las cápsulas blandas, de manera que su almacenamiento en áreas de climas cálidos puede causar la deformación, ruptura o fusión de las mismas, especialmente si la temperatura supera los 40 °C durante largos períodos de tiempo, aun cuando su envasado garantice protección frente a la entrada de humedad.

Además, las cápsulas blandas tienen mayor tendencia que las rígidas a reblandecerse y adherirse unas a otras, por lo que, de forma general, para conseguir una buena estabilidad de estas formas, deben mantenerse en lugares frescos (temperatura inferior a 30 °C) y secos.

acuosa del agente plastificante, habitualmente glicerol, y se calienta al baño María hasta la total disolución de la gelatina. En este punto, se añaden el resto de coadyuvantes y se concentra la disolución hasta conseguir la viscosidad deseada. Una vez filtrada a través de un tamiz de pequeña abertura de malla, la gelatina queda lista para su utilización o bien puede dejarse enfriar para su uso posterior; en este último caso, se aconseja la adición de conservantes para evitar una posible contaminación.

En cuanto al material de relleno, es posible incorporar a este tipo de cápsula suspensiones, pastas, soluciones de naturaleza oleosa, aceites autoemulsionables, líquidos hidromiscibles, granulados, *pellets* y polvos secos. No obstante, ya que la mayoría de los fármacos líquidos no acuosos y sólidos pulverulentos pueden ser incorporados en este tipo de cápsulas en forma de solución o suspensión oleosa, la situación más común es rellenarlas con líquidos.

Sin embargo, fármacos o excipientes con elevadas proporciones de agua, u otros solventes de la gelatina, no pueden ser incorporados a esta forma de dosificación. Tampoco es recomendable la incorporación de emulsiones, ni siquiera del tipo W/O, ya que pueden romperse liberando el agua de la fase interna, la cual disolverá la gelatina. Deben evitarse también valores extremos de pH: pH inferiores a 2,5 hidrolizan la gelatina, favoreciendo la ruptura de la cubierta; mientras que pH superiores a 7,5 producen un efecto tanino sobre la gelatina, afectando a la solubilidad de la cubierta. Este mismo efecto puede ser producido por la presencia de aldehídos, por lo cual no es recomendable su incorporación en el material de relleno.

Con respecto a los vehículos líquidos, pueden utilizarse aceites, volátiles o no y líquidos hidromiscibles. Entre los primeros se incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados, aromáticos y alifáticos y ésteres y éteres líquidos. Los solventes hidrofílicos que pueden utilizarse son, entre otros, los polietilenglicoles, principalmente los de bajo peso molecular que son líquidos a temperatura ambiente, alcoholes (isopropílico), poligliceroles, ésteres de glicerilo... Asimismo, pueden utilizarse el propilenglicol y la glicerina a concentraciones inferiores a 5-10% para evitar el reblandecimiento de la cubierta.

Los fármacos insolubles pueden ser dispersados, con adición de agentes suspensores y humectantes, en los vehículos anteriormente mencionados o en combinaciones de los mismos. Los agentes suspensores se usan para prevenir la deposición y mantener la homogeneidad de la dispersión, siendo los más empleados las ceras de abeja, la parafina, la etilcelulosa y los aceites vegetales hidrogenados, los solventes oleosos, mientras que cuando se utilizan solventes no oleosos se suele recurrir a los polietilenglicoles sólidos (PEG 4000® y PEG 6000®). Los agentes humectantes, por ejemplo el polisorbato 80 (Tween 80®), se añaden para facilitar la humectación de los componentes.

El tamaño de partícula del fármaco dispersado debe ser inferior a 180 µm para que no se obstruya la salida de las bombas volumétricas utilizadas en la operación de llenado.

B) Procedimientos de obtención

La preparación de las cápsulas de gelatina blanda puede ser llevada a cabo por diferentes procedimientos, entre los que destacan el método de las placas, atribuido a Colton y Upjohn, y el de las matrices giratorias, introducido por Scherer en 1935.

El primero de ellos consiste en la deposición de una lámina caliente del material de la cubierta sobre una placa moldeada a la cual se adapta por presión (método Colton) o por succión mediante vacío aplicado sobre el fondo poroso de los moldes (método Upjohn). Tras la dosificación del material de relleno, por vertido desde una tobera de llenado, se coloca una segunda lámina de gelatina que cubre toda la superficie; el conjunto es sometido a presión, produciéndose el termosellado de las cápsulas (figura 2.2). Las cápsulas, extraídas en caliente, se lavan con un solvente a menor temperatura, adquiriendo su forma definitiva.

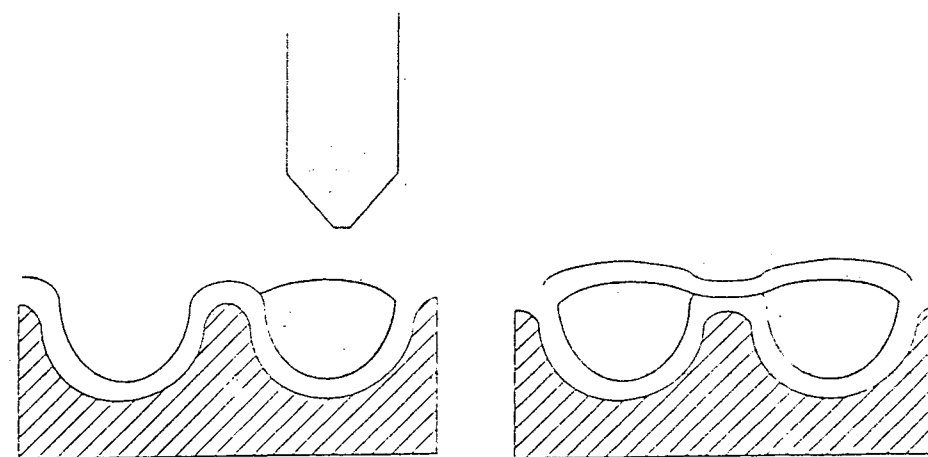


FIGURA 2.2. Esquema del procedimiento de Upjohn para la preparación de cápsulas de gelatina blanda.

Aunque para la preparación de cápsulas blandas por este método se han desarrollado máquinas altamente automatizadas con las que se consiguen rendimientos de hasta 60.000 cápsulas por hora, probablemente el método industrial más utilizado es el de las matrices rotatorias, conocido como método de Scherer, con el que se consiguen en la actualidad rendimientos de hasta 100.000 cápsulas por hora, con una exactitud de dosificación en torno al 1%.

El procedimiento seguido en este método, un esquema del cual se recoge en la figura 2.3, consiste en hacer fluir la gelatina líquida (60 °C) sobre dos cilindros lubricados con aceites minerales y mantenidos a 16-20 °C, de modo que se formen sobre ellos, por solidificación progresiva, láminas continuas de gelatina. Posteriormente,

46

91

F) *Materiales gastrorresistentes*

Se pueden conferir propiedades de gastrorresistencia a las cápsulas mediante su tratamiento con una solución acuosa de formaldehído, tras cuya aplicación las cápsulas deben ser lavadas con un solvente orgánico y posteriormente secadas para eliminar posibles restos del disolvente, ya que se ha cuestionado la seguridad por presencia de trazas de formaldehído en estas cápsulas. Una desventaja de este método es que el proceso de impermeabilización de la cubierta puede continuar durante el almacenamiento, originando una excesiva dureza de la cápsula que plantea problemas de biodisponibilidad. Un medio de minimizar este problema es la aplicación de siliconas líquidas, como puede ser el dimetilpolisiloxano, que bloquean los grupos funcionales de la molécula de gelatina, disminuyendo las posibilidades de reacción del formaldehído durante el almacenamiento.

Posteriormente, se han desarrollado derivados de la celulosa (acetofalato de celulosa) y copolímeros acrílicos (metacrilato/ácido acrílico) con propiedades gastrorresistentes, que mezclados con la gelatina permiten obtener una cubierta entérica.

La compañía farmacéutica Lilly patentó, en 1976, una cápsula entérica de dos capas, diseñada para separar la gelatina de los polímeros entéricos. La preparación se lleva a cabo por formación de una cubierta de gelatina, más fina que las habituales, que se sumerge en una solución del polímero entérico en un solvente orgánico quedando formada la cubierta gastrorresistente tras la evaporación del solvente.

Las cápsulas también se pueden recubrir con materiales entéricos mediante métodos clásicos de recubrimiento, siendo la técnica más empleada la suspensión en lecho fluido. Los polímeros aplicados mediante esta técnica (acetofalato de polivinilo, polímeros del ácido metacrílico, etc.) se disuelven en solventes orgánicos volátiles, normalmente con adición de un plastificante (propilenglicol, dietilftalato, dibutilftalato, etc.) para mejorar la flexibilidad y resistencia del recubrimiento y disminuir la permeabilidad al vapor.

2.1.4. *Cápsulas gelatinosas blandas*

Las cápsulas de gelatina blandas, también denominadas "elásticas", están constituidas por una cubierta continua de gelatina que rodea a un material de relleno generalmente de naturaleza líquida. Este tipo de cápsulas se forman, rellenan y cierran en una única operación y pueden presentar diferentes formas (oblonga, elíptica, esférica, ...) y tamaños (figura 2.1).

Las cápsulas blandas resultan útiles, como forma de dosificación en determinadas situaciones:

- Cuando se desea incorporar fármacos susceptibles de hidrólisis u oxidación en sistemas cerrados, con objeto de proporcionar protección frente al aire u otros agentes externos, durante el periodo de almacenamiento.

- Cuando es necesario formular altas dosis de un fármaco con baja capacidad de compresión, lo que dificulta su incorporación en comprimidos.
- Cuando se presentan problemas de flujo o mezclado del fármaco en estado pulverulento, lo que origina una dosificación inexacta del mismo si se incorpora en forma de polvo a las formulaciones.
- Cuando el fármaco es débilmente soluble en agua o jugo gástrico y, por tanto, en forma sólida presenta una baja biodisponibilidad.

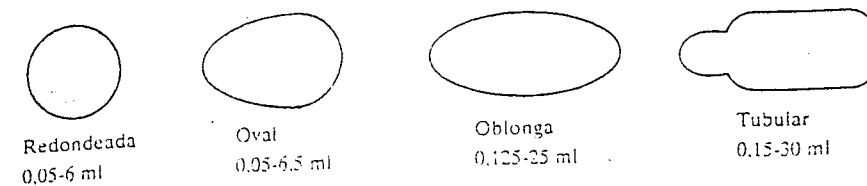


FIGURA 2.1. Formas de presentación de las cápsulas de gelatina elásticas.

Aunque estas dificultades pueden ser resueltas utilizando otras estrategias farmacotécnicas (granulación, preparación en condiciones controladas de humedad y oxígeno, etc.), la incorporación del fármaco a cápsulas blandas soluciona satisfactoriamente todos los problemas mencionados, ya que su elaboración no requiere procesos de compresión, la disolución o dispersión del fármaco en medios oleosos le proporciona una protección efectiva frente a la oxidación o la hidrólisis, se optimiza la uniformidad de contenido al dosificarse el fármaco, en forma líquida, mediante bombas volumétricas y, finalmente, en esta forma se aumenta el área superficial, mejorando la biodisponibilidad.

Sin embargo, no pueden incorporarse a cápsulas blandas sustancias líquidas que puedan migrar a través de la cubierta, tales como agua en una proporción superior al 5%, sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular y compuestos orgánicos volátiles.

Por otra parte, a diferencia de las cápsulas duras, su preparación es compleja y sólo puede llevarse a cabo a gran escala y con equipos altamente especializados.

A) *Composición y formulación*

Para la elaboración de las cápsulas blandas, se procede, en primer lugar, a la obtención de la masa de la cubierta a partir de los materiales previamente comentados. Para ello, la gelatina, en forma de láminas, debe macerarse en agua desmineralizada durante unas 12 horas. A continuación, se sumerge en una disolución

Angiotensin II AT₁ receptor antagonism prevents detrimental renal actions of acute diuretic therapy in human heart failure

Horng H. Chen, Margaret M. Redfield, Linda J. Nordstrom,
Alessandro Cataliotti, and John C. Burnett, Jr.

Cardiorenal Research Laboratory, Division of Cardiovascular
Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota 55905

Submitted 18 September 2002; accepted in final form 22 January 2003

Chen, Horng H., Margaret M. Redfield, Linda J. Nordstrom, Alessandro Cataliotti, and John C. Burnett, Jr. Angiotensin II AT₁ receptor antagonism prevents detrimental renal actions of acute diuretic therapy in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 284: F1115–F1119, 2003; 10.1152/ajprenal.00337.2002.—Although effective in relieving symptoms of edema in congestive heart failure (CHF), diuretic-induced natriuresis may be associated with reductions in glomerular filtration rate (GFR) and effective renal plasma flow (ERPF), which subsequently may reduce the duration of natriuresis. Moreover, recent studies have reported that the preservation of GFR is an important predictor of survival in human CHF. We hypothesized that the acute detrimental renal hemodynamic and tubular responses to furosemide in symptomatic human CHF will be attenuated by AT₁ receptor blockade with losartan. We defined the renal hemodynamic and tubular actions and aldosterone responses to furosemide (40 mg, orally) in the presence of acute AT₁ receptor antagonism (losartan, MSD, 50 mg orally) vs. placebo in 10 subjects with CHF (New York Heart Association II–III) in a double-blind, placebo-controlled crossover study. Furosemide with placebo increased sodium excretion and reduced ERPF and GFR ($P < 0.05$ vs. baseline). After 4 h, sodium excretion compared with baseline was decreased ($P < 0.05$). In contrast, furosemide with losartan resulted in a greater increase in sodium excretion but without reductions in ERPF and GFR ($P < 0.05$ vs. placebo). After 4 h, sodium excretion was greater compared with the placebo group. Importantly, plasma aldosterone tended to increase in the placebo group, whereas it was decreased ($P < 0.05$ vs. baseline) only in the losartan group. These studies underscore the pathophysiological role of the AT₁ receptor in mediating detrimental renal and adrenal properties of diuretics in human CHF. AT₁ receptor antagonism preserves GFR and renal blood flow and enhances sodium excretion during acute diuretic therapy in addition to inhibiting aldosterone secretion. These findings support the use of AT₁ receptor blockade for human CHF requiring acute diuretics to improve renal hemodynamic and tubular function and to suppress aldosterone.

kidney; congestive heart failure; aldosterone; glomerular filtration rate

DIURETICS REMAIN a mainstay of heart failure therapy to treat the symptoms of congestive heart failure (CHF)

such as edema and dyspnea. Despite the widespread and long history of use of diuretics in CHF, acute and chronic detrimental actions of diuretics continue to emerge (4, 12). Overdiuresis may lead to excessive preload reduction and systemic hypotension with worsening heart failure. A well-established response to diuretic use is the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which may compromise glomerular filtration rate (GFR) and limit the natriuretic response of the kidney (4).

Recent studies have reported that the preservation of GFR is an important predictor of better long-term survival in human CHF (3, 5). Although increased circulating and tissue ANG II in CHF has been demonstrated, recent studies from our laboratory by Luchner et al. (7) established that throughout the evolution of CHF, renal ANG II concentrations exceed concentrations in other tissues. This observation further supports the importance of ANG II as a major factor in mediating renal vasoconstriction and enhanced sodium reabsorption in CHF. Importantly, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) in CHF in the presence of diuretic therapy results in renal vasodilatation and natriuresis with variable responses in GFR (10). Although a reduction in ANG II generation has been implicated as the mechanism of the renal response to ACEI, the simultaneous accumulation of the renal vasodilating and natriuretic peptide bradykinin makes interpretation of these recent reports difficult and controversial.

Characterization of the importance of ANG II in the control of renal hemodynamic and tubular function in human CHF is now possible with the availability of specific ANG II AT₁ receptor antagonists. These pharmacological agents have a high affinity for the AT₁ receptor and have no agonistic activity. Among these antagonists, losartan effectively inhibits ANG II bound to specific renal receptors (11). Administration of losartan to renal hypertensive rats results in a dose-dependent decrease in blood pressure. Losartan may also increase renal blood flow and sodium excretion in normotensive and hypertensive dogs (14). In healthy volunteers, losartan abolishes the blood pressure re-

Address for reprint requests and other correspondence: H. H. Chen, Cardiorenal Research Laboratory, Guggenheim 915, Mayo Clinic and Foundation, 200 First St SW, Rochester, MN 55905 (E-mail: chen.horng@mayo.edu).

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. The article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

Table 1. Baseline renal and neurohumoral characteristics

	Furosemide Plus Losartan	Furosemide Plus Placebo
MAP, mmHg	91 ± 3	89 ± 2
GFR, ml/min	69 ± 7	73 ± 8
ERPF, ml/min	293 ± 26	303 ± 26
Urinary flow, ml/min	5 ± 1	6 ± 1
U _{Na} V, μ eq/min	197 ± 33	285 ± 55
Renin, ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹	1.3 ± 0.3	1.6 ± 0.6
ANG II, pg/ml	38 ± 4	29 ± 5
Aldosterone, ng/dl	11 ± 2	10 ± 2

Values are means ± SE. MAP, mean arterial blood pressure; U_{Na}V, urinary sodium excretion; GFR, glomerular filtration rate; ERPF, effective renal plasma flow.

sponse to exogenous ANG II. Furthermore, sodium status is an important determinant of the therapeutic efficacy of ACEIs, an AT₁ receptor antagonist, and renin inhibitors. The correction of volume expansion by dietary sodium restriction, diuretic therapy considerably modifies the effects of ACE inhibition on blood pressure, renal hemodynamics, and proteinuria (9).

To date, the role of AT₁ receptors in the regulation of renal function in human CHF receiving acute diuretic therapy remains undefined. Therefore, the objective of the present study was to define the role of AT₁ receptors in the regulation of renal hemodynamics, tubular function, and in the control of sodium-regulating hormones in humans with CHF receiving acute diuretic therapy. We hypothesized that AT₁ receptor antagonism in human CHF subjects receiving acute diuretic therapy would result in an improvement in GFR and effective renal plasma flow (ERPF) with suppression of aldosterone (Aldo) and a greater natriuresis.

METHODS

Study population. Subjects recruited were limited to men and women, aged 18 yr and above, who had a resting left ventricular ejection fraction of 35% or less with stable symptomatic CHF [New York Heart Association (NYHA) Class II and III] as defined by the criteria outlined by the NYHA classification. Before initiation of the study, patients were stabilized for 1 wk on a 120-meq Na/day diet. A 24-h urine collection was obtained 3 days before the active study day to ensure compliance with the diet. Subjects remained on stable doses of diuretics, digoxin and ACEI, for 2 wk before the study. Patients on long-acting ACEIs were switched to equivalent doses of the short-acting ACEI captopril 2 wk before the study, which was withheld 72 h before each study day. Therapies with other cardiovascular medications were allowed, provided stable dosing was applied for 2 wk preceding the study. Sulfa-containing medications and probenecid were withdrawn for 72 h before the study. Subjects were instructed to avoid strenuous physical activity and to abstain from smoking, alcohol, and caffeine-containing drinks 3 days before the first study day and throughout the 72-h study period. All patients gave informed consent, and the study was approved by the institutional review board at our institution.

Study design and protocol. A total of 10 subjects was studied in a randomized double-blind, placebo-controlled, and crossover design. All subjects received an oral dose of

furosemide (40 mg) and were randomized to receive a single dose of losartan (Merck; 50 mg) or placebo. Subjects returned 2 wk later for the crossover study.

After ~2 wk of the controlled diet, subjects were admitted to the General Clinical Research Center (GCRC) at St. Mary's Hospital, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, MN, the evening before the scheduled active study day. On the active study day, they were given their usual medications except captopril, which was held for 72 h before the study day at 6 AM, and they were placed in the supine position for 1 h of equilibration. Standard intravenous heparin lock was placed for infusion and blood sampling. After a priming dose, an intravenous infusion of inulin and para-aminohippurate (PAH) was started to provide a plasma concentration of ~400 and 20 μ g/ml, respectively. Subjects were asked to empty their bladder spontaneously every 30 min throughout the renal clearance protocol. At the end of each period, the patients were asked to drink an amount of water equivalent to the sum of blood losses and urinary volume.

After 1 h of equilibration, a 60-min baseline period was observed. At the end of the baseline period, the subjects were given an oral dose of 40 mg of furosemide and randomized to receive a single dose of losartan (50 mg) or placebo. Thereafter, 60-min clearance periods were repeated for 4 h and a final clearance was done at 8 h post-losartan/placebo administration. During each clearance period, urinary, hormonal, and hemodynamic measurements were obtained and averaged for analysis. Blood pressure was measured at 10-min intervals by using automatic blood pressure and heart rate continuously monitored by electrocardiographic lead II. Urinary samples for determination of volume, sodium, PAH, and insulin were obtained at the end of each clearance period. Venous blood samples for PAH, inulin, sodium, renin, and Aldo were obtained at the middle of each clearance period.

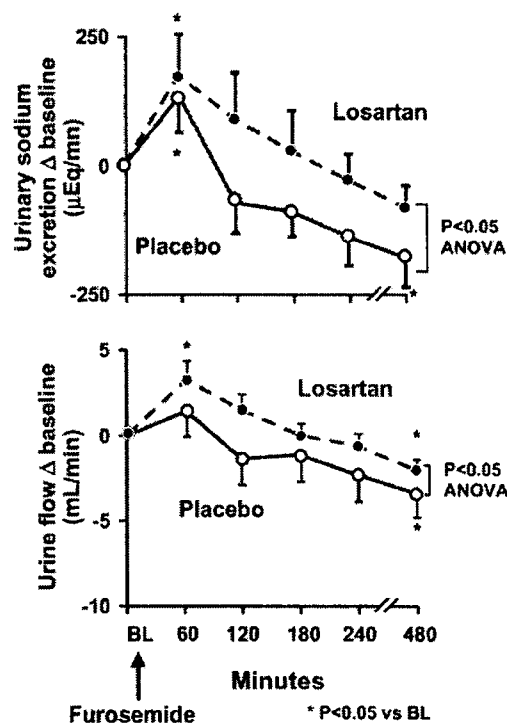


Fig. 1. Change from baseline (BL; Δ baseline) in sodium excretion and urinary flow at 60, 120, 140, 180, and 480 min after the administration of furosemide and losartan (broken line) or furosemide and placebo (solid line). * $P < 0.05$ vs. BL.

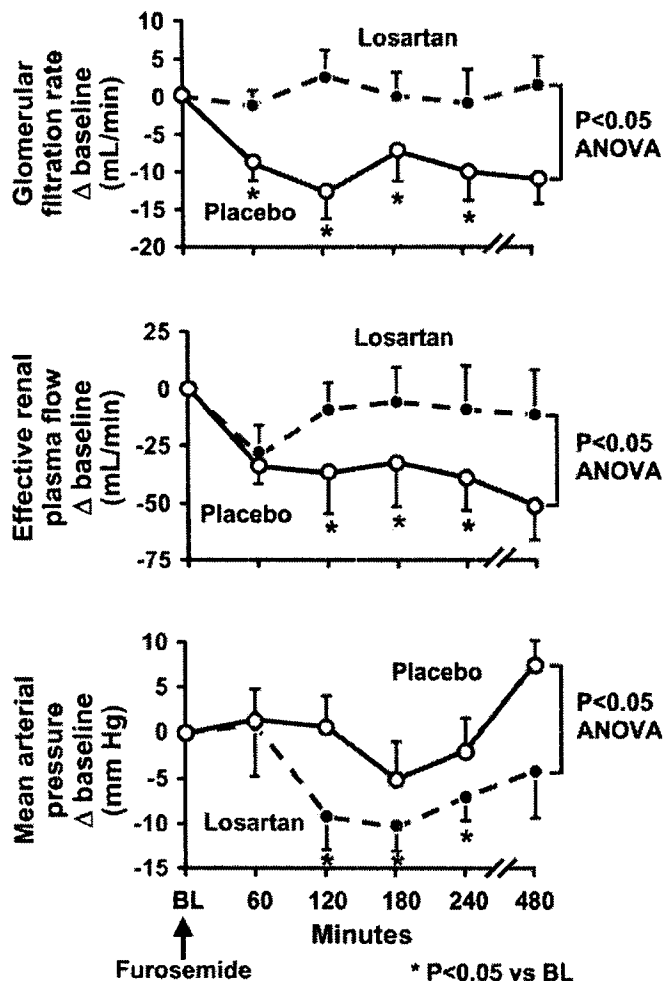


Fig. 2. Change from baseline (Δ baseline) in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and mean arterial pressure at 60, 120, 140, 180, and 480 min after the administration of furosemide and losartan (broken line) or furosemide and placebo (solid line). * $P < 0.05$ vs. BL.

The patients underwent a 2-wk washout period, after which they returned to the GCRC for the crossover study.

Analytic methods. GFR was calculated from the clearance of inulin; ERPF was determined from the clearance of PAH. The method of determination of ERPF with PAH is based on previous studies performed in subjects in the supine position. Plasma and urine were analyzed for inulin by the anthrone method, for PAH by the method of Harvey and Brothers, and for sodium with the Beckman ion-selective analyzer. Plasma renin activity and Aldo were measured by appropriate radioimmunoassays as previously described (2).

Statistical analysis. Values will be expressed as means $\pm$ SE. Comparison within a group was assessed by repeated-measures ANOVA and post hoc Dunnett's test before. Comparison between losartan and placebo was assessed by two-way ANOVA test for simultaneous multiple comparisons. A statistically significant difference will be considered to be present when $P < 0.05$.

RESULTS

Clinical characteristics. A total of 10 subjects with stable NYHA class II-III CHF was studied, eight were

men and two were women with a mean age of 64 ± 5 yr. Three subjects had idiopathic dilated cardiomyopathy, and the remaining seven had ischemic cardiomyopathy. The mean ejection fraction was $24 \pm 6\%$, and mean plasma creatinine was 1.2 ± 0.1 mg/dl. All subjects were on stable doses of diuretics, digoxin and ACEI for 2 wk before enrollment, and seven were receiving β -blocker therapy. The mean dose of furosemide that the patients were taking before the study was 40 ± 8 mg daily. No patient had serum sodium of less than 135 meq/l. All the subjects tolerated the study well without any adverse events. Baseline renal and neurohumoral function are reported in Table 1.

Renal function. The responses in urinary sodium excretion ($U_{Na}V$) and urinary flow from baseline after the administration of furosemide in combination with losartan or placebo are illustrated in Fig. 1. The increase of $U_{Na}V$ with furosemide plus losartan was greater compared with furosemide plus placebo ($P < 0.05$, 2-way ANOVA). More importantly, at 480 min after administration of furosemide plus placebo, $U_{Na}V$ was less compared with baseline, whereas with furosemide plus losartan this delayed sodium retention was abolished. The increase in urinary flow was greater with furosemide plus losartan compared with furosemide plus placebo ($P < 0.05$, 2-way ANOVA).

The responses in GFR, ERPF, and mean arterial blood pressure (MAP) from baseline after administration of furosemide in combination with losartan or placebo are illustrated in Fig. 2. Furosemide plus losartan resulted in a greater decrease in MAP compared with furosemide plus placebo ($P < 0.05$, 2-way ANOVA). Both GFR and ERPF decreased with furosemide plus placebo, whereas GFR and ERPF were preserved with furosemide plus losartan ($P < 0.05$, 2-way ANOVA).

Neurohormonal function. The response in plasma Aldo from baseline after administration of furosemide in combination with losartan or placebo is illustrated in Fig. 3. There is a trend for plasma Aldo to increase within 120 min after furosemide plus placebo but this

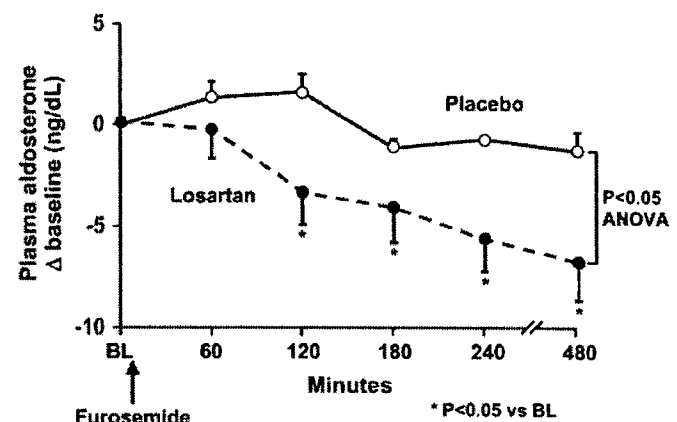


Fig. 3. Change from baseline (Δ baseline) in plasma aldosterone concentration at 60, 120, 140, 180, and 480 min after the administration of furosemide and losartan (broken line) or furosemide and placebo (solid line). * $P < 0.05$ vs. BL.

did not reach statistical significance. However, with furosemide plus losartan, there is a significant suppression of plasma Aldo, and plasma Aldo remained significantly lower compared with furosemide plus placebo ($P < 0.05$, 2-way ANOVA). Plasma renin activity (1.2 ± 0.4 to 1.3 ± 0.4 ng·ml⁻¹·h⁻¹) remained unchanged, whereas there was a trend for ANG II (30 ± 5 to 33 ± 5 pg/ml) to increase within 60 min after furosemide and placebo. However, this did not reach statistical significance. On the other hand, with furosemide and losartan, both plasma renin (1.3 ± 0.4 and 3.0 ± 0.4 ng·ml⁻¹·h⁻¹, $P < 0.05$) and ANG II (38 ± 5 and 59 ± 9 pg/ml, $P < 0.05$) increased after 4 h.

DISCUSSION

This study underscores the pathophysiological role of the AT₁ receptor in mediating the detrimental renal and adrenal properties of acute diuretic therapy in human CHF. Specifically, AT₁ receptor antagonism preserved GFR and ERPF and enhanced sodium excretion during acute diuretic therapy in addition to inhibiting Aldo secretion. Therefore, this study supports the strategy of ANG II blockade with acute diuretic therapy in human CHF to preserve renal hemodynamic and tubular function and suppress Aldo.

The kidney and adrenals play a fundamental role in the pathophysiology of CHF, serving as a mechanism for the increase in cardiac preload secondary to sodium retention and by releasing renin and activating the RAAS with direct actions of ANG II and Aldo on the cardiac myocyte and fibroblast (13). Supporting a seminal role for ANG II in the kidney is the abundance of ANG II AT₁ receptors in the renal vasculature, glomeruli, proximal and distal tubules, and in renomedullary interstitial cells (6). The predominant receptor subtype is the AT₁ receptor, which when activated mediates mesangial contraction, renal vasoconstriction, and increased tubular sodium reabsorption (8). AT₁ receptors in the adrenal glands when activated result in the release of Aldo, leading to sodium retention. Experimental studies have shown that exogenous ANG II administration results in marked decreases in GFR, whereas antagonism of the AT₁ receptors with losartan increases GFR (1).

The mechanisms by which AT₁ receptor antagonism enhances GFR are several and include increasing renal blood flow and transglomerular hydrostatic pressure with attenuation of the tubular glomerular feedback (13). In the present placebo-controlled, double-blind crossover investigation, the detrimental actions of furosemide in reducing GFR and ERPF were abolished with the AT₁ receptor antagonist losartan. Furthermore, the efficacy of natriuresis and diuresis was also augmented by AT₁ blockade, which may be explained by enhancing sodium delivery in the presence of preserved GFR and by tubular actions. Underscoring a tubular effect is the presence of reduction of Aldo observed in the presence of losartan. Previous studies showed that a high dose of acute diuretic administration activates ANG II and Aldo. However, in the

present study, there was a trend for ANG II and Aldo to increase within 60 min of the administration of furosemide and placebo. A possible explanation for this may be due to the fact that the dose of furosemide given in this study was similar to the chronic dose taken by the patients. Furthermore, the patients' baseline ANG II and Aldo levels were already elevated to begin with, which may be due to the fact that withdrawal from chronic ACE inhibition may lead to heightened neurohormonal activation and response to AT₁ receptor blockade.

These findings may have important clinical implications and would suggest that acute diuretic therapy may benefit by antagonism of ANG II so as to potentiate the natriuretic actions of the diuretics and preserve renal hemodynamics in addition to suppression of Aldo. One of the limitations of the present study is that it was done in a state of ACE inhibition withdrawal, which may affect its clinical implications. Therefore, further studies evaluating the long-term effects of AT₁ blockade on renal function in the presence of diuretics are warranted.

In summary, this study underscores the pathophysiological role of the AT₁ receptor in mediating the detrimental renal and adrenal properties of acute diuretic therapy in human CHF. Specifically, AT₁ receptor antagonism preserved GFR and ERPF and enhanced sodium excretion during acute diuretic therapy in addition to inhibiting Aldo secretion. Therefore, this study supports the strategy of ANG II blockade with acute diuretic therapy in human CHF to preserve renal hemodynamic and tubular function and suppress Aldo.

The authors gratefully acknowledge the assistance of D. M. Heublein, S. S. Sandberg, G. Harty, and L. Combs.

This research was supported by National Institutes of Health Grants HL-36634 and HL-07111, Merck Medical School Grant, Miami Heart Research Institute, an Unrestricted Grant from Bristol-Myers Squibb, Mayo Foundation, Mayo General Clinical Research Center Grant M01-RR00585, Bruce and Ruth Rappaport Program in Vascular Biology, Joseph P. and Jeanne Sullivan Foundation, and the General Mills Clinician Investigator Fellowship awarded to Dr. H. Chen.

REFERENCES

1. Chan DP, Sandok EK, Aarhus LL, Heublein D, and Burnett J Jr. Renal-specific actions of angiotensin II receptor antagonism in the anesthetized dog. *Am J Hypertens* 5: 354-360, 1992.
2. Chen HH, Lainchbury JG, Matsuda Y, Harty GJ, and Burnett JC Jr. Endogenous natriuretic peptides participate in renal and humoral actions of acute vasopeptidase inhibition in experimental mild heart failure. *Hypertension* 38: 187-191, 2001.
3. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, and Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 35: 681-689, 2000.
4. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci* 319: 10-24, 2000.
5. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton JR, and van Veldhuisen DJ. Renal function, neurohormonal activation, and survival in pa-

52

A service of the U.S. National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

My NCBI [?] [Sign In] [Register]

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books
Search PubMed for [Advanced Search \(beta\)](#)[Limits](#) [Preview/Index](#) [History](#) [Clipboard](#) [Details](#)Display [AbstractPlus](#) 20 All: 1 [Review: 0](#)

1: Int J Clin Pharmacol Ther. 2001 Oct;39(10):417-22.

[Links](#)**Influence of the angiotensin II receptor antagonist losartan on diuretic-induced metabolic effects in elderly hypertensive patients: comparison with a calcium channel blocker.****Ohnishi K, Kohno M, Yukiiri K, Masugata H, Wada Y, Takagi Y, Ohmori K.**

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Medical University, Kita, Kagawa, Japan.

OBJECTIVE: Diuretic therapy frequently induces undesirable biochemical changes and side effects. We compared metabolic effects of a low-dose diuretic (D) given in combination with an angiotensin II receptor antagonist, losartan (L), with those resulting from a diuretic given in combination with a calcium channel blocker, slow-release nifedipine (N). **MATERIAL AND METHODS:** Thirty-seven elderly patients with mild to moderate hypertension (mean age: 71 +/- 3 years) were treated with either L+D (n = 18) or N+D (n = 19) for 1 year. Diuretic therapy included low-dose trichlormethiazide or low-dose furosemide in numbers of patients that were similar between L+D and N+D groups. Blood pressure, serum electrolytes, uric acid, blood glucose, renal function and lipid parameters were measured at baseline, 6 months and 1 year. **RESULTS:** Effective blood pressure control was observed in both groups at 6 months, and with further improvement at 1 year. Serum potassium was significantly decreased from baseline at 6 months (p < 0.01) and 1 year (p < 0.01) in the N+D group, but not in the L+D group. Serum uric acid was significantly increased from baseline at 6 months (p < 0.01) and 1 year (p < 0.01) in the N+D group, but had minimally decreased at 1 year in the L+D group (p < 0.1). Blood glucose, renal function and lipid parameters did not change in either group. **CONCLUSION:** The combination of losartan and low-dose diuretics effectively treated hypertension in elderly patients while minimizing the metabolic consequences of diuretic therapy. Larger trials will be necessary to confirm this finding.

PMID: 11680666 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Articles

Effectiveness of add-on low-dose diuretics in combination therapy for hypertension: losartan/hydrochlorothiazide vs. candesartan/amlodipine [Hypertens Res. 2007]

Long-term effects of losartan and enalapril, alone or with a diuretic, on ambulatory blood pressure and cardiac performance in hypertension: a case-control study. [Blood Press Monit. 2000]

Interim evidence of the renoprotective effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan versus the calcium channel blocker amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension: a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study. [Cln Exp Nephrol. 2003]

Comparison of fixed-dose combinations of telmisartan/hydrochlorothiazide 40/12.5 mg and 80/12.5 mg and a fixed-dose combination of losartan/hydrochlorothiazide 50/12.5 mg in mild to moderate essential hypertension: pooled analysis of two multicenter, prospective, randomized, open-label, blinded-end point (PROBE) trials. [Cln Ther. 2005]

[Efficacy and safety of combination therapy with losartan and hydrochlorothiazide in elderly hypertension] [Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 2002]

» See all Related Articles...

Patient Drug Information

Potassium (Glu-K®, K+ 10®, K+ 8®, ...) Potassium is essential for the proper functioning of the heart, kidneys, muscles, nerves, and digestive system. Usually the food you eat supplies all of the potassium you need. However, certain diseases (e.g., kidney dis...

» read more ...

Nifedipine (Adalat®, Adalat® CC, Nifedical® XL, ...) Nifedipine is used to treat high blood pressure. It relaxes your blood vessels so your heart does not have to pump as hard. It also increases the supply of blood and oxygen to the heart to control chest pain (angina). If...

» read more ...

Furosemide (Lasix®) Furosemide, a 'water pill,' is used to reduce the swelling and fluid retention caused by various medical problems, including heart or liver disease. It is also used to treat high blood pressure. It causes the kidneys to ...

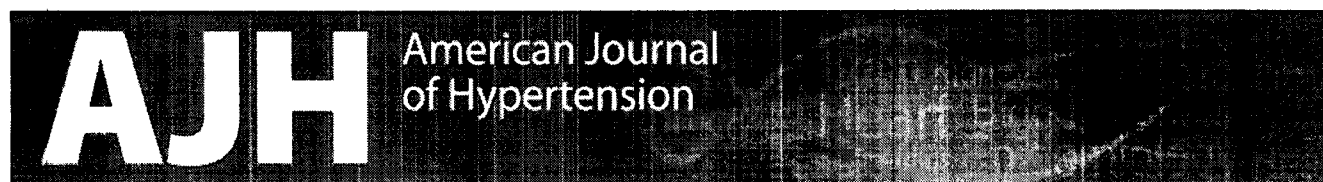
» read more ...

» See all 7 Drug Reports

Display [AbstractPlus](#) 20 [Write to the Help Desk](#)

53

[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)
Department of Health & Human Services
[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)



Search This journal

Advanced search**Original Contribution***Am J Hypertens* (2000) **13**, 418–426; doi: S0895-7061(99)00237-X**Angiotensin II antagonists for hypertension: Are there differences in efficacy?**Paul R. Conlin¹, J. David Spence², Bryan Williams³, Arthur B. Ribeiro⁴, Ikuo Saito⁵, Claude Benedict⁶ and Antonius M. G. Bunt⁷

1. ¹Endocrinology-Hypertension Division, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA
2. ²Siebens-Drake/Robarts Research Institute, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada
3. ³Cardiovascular Research Institute, University of Leicester, Leicester, United Kingdom
4. ⁴Nephrology Division, UNIFESP-EPM, São Paulo, Brazil
5. ⁵Health Center, Keio University, Tokyo, Japan
6. ⁶University of Texas Medical School, Houston, Texas, USA
7. ⁷Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA

Correspondence: Paul R. Conlin, MD, Endocrinology-Hypertension Division, Brigham and Women's Hospital, 221 Longwood Avenue, Boston, MA 02115 E-mail: pconlin@rics.bwh.harvard.edu

Received 26 February 1999; Accepted 17 September 1999.

Abstract

We compared the antihypertensive efficacy of available drugs in the new angiotensin-II-antagonist (AIIA) class. The antihypertensive efficacy of losartan, valsartan, irbesartan, and candesartan was evaluated from randomized controlled trials (RCT) by performing a metaanalysis of 43 published RCT. These trials involved AIIA compared with placebo, other antihypertensive classes, and direct comparisons between AIIA. A weighted-average for diastolic and systolic blood pressure reduction with AIIA monotherapy, dose titration, and with addition of low-dose hydrochlorothiazide (HCTZ) were calculated. Weighted-average responder rates were also determined. The metaanalysis assessed a total of 11,281 patients. The absolute weighted-average reductions in diastolic (8.2 to 8.9 mm Hg) and systolic (10.4 to 11.8 mm Hg) blood pressure reductions (not placebo-corrected) for AIIA monotherapy were comparable for all AIIA. Responder rates for AIIA monotherapy were 48% to 55%. Dose titration resulted in slightly greater blood pressure reduction and an increase in responder rates to 53% to 63%. AIIA/hydrochlorothiazide combinations produced substantially greater reduction in systolic (16.1 to 20.6 mm Hg) and diastolic (9.9 to 13.6 mm Hg) blood pressure reductions than AIIA monotherapy and responder rates for AIIA/HCTZ combinations were 56% to 70%. This comprehensive analysis shows comparable antihypertensive efficacy within the AIIA class, a near-flat AIIA-dose response when titrating from starting to maximum recommended dose, and substantial potentiation of the antihypertensive effect with addition of HCTZ.

Keywords:

Hypertension, randomized controlled trials, efficacy, review, angiotensin-II-antagonists

Top

25
55All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books
Search PubMed ☐ for Advanced Search (beta)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display AbstractPlus ☐ Show 20 ☐ Sort By ☐ Send to ☐

All: 1 Review: 1

1: Am J Cardiovasc Drugs. 2005;5(3):171-83.

Links

Angiotensin II receptor antagonists alone and combined with hydrochlorothiazide: potential benefits beyond the antihypertensive effect.**Meredith PA.**Department of Medicine and Therapeutics, Division of Cardiovascular and Medical Science, Gardiner Institute, Glasgow Western Infirmary, Glasgow, UK.
p.a.meredith@clinmed.gla.ac.uk

Angiotensin II receptor antagonists (angiotensin receptor blockers; ARBs) and thiazide diuretics have an accepted place in the management of hypertension. Most patients require combination therapy with two or more drugs to adequately control blood pressure to targets recommended by European and international guidelines. ARBs and the thiazide diuretic hydrochlorothiazide have complementary modes of action. Fixed-dose combinations of an ARB and low-dose hydrochlorothiazide provide a convenient and effective treatment option for patients who do not achieve blood pressure targets on monotherapy, without compromising the placebo-like tolerability of ARBs. In Europe, fixed-dose combinations with hydrochlorothiazide currently are available for the ARBs candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, and valsartan. Recently, a number of studies have focused on the use of ARBs in monotherapy and in combination therapy, in conditions including congestive heart failure, post-myocardial infarction management, hypertension with cardiovascular risk factors, and diabetic and non-diabetic nephropathy. Evidence from these studies suggests a beneficial role beyond the antihypertensive effect of these therapies in providing protection against cardiovascular, renovascular, and cerebrovascular events.

PMID: 15901205 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Articles

Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. [Hypertens. 2000]

Maximising antihypertensive effects of angiotensin II receptor blockers with thiazide diuretic combination therapy. focus on irbesartan/hydrochlorothiazide. [J Clin Pharm Ther. 2002]

A review of olmesartan medoxomil monotherapy: antihypertensive efficacy similar to that of other angiotensin II receptor blocker/hydrochlorothiazide combinations? [Congest Heart Fail. 2002]

The role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. [Drugs Aging. 2006]

Fixed-dose combinations in the management of hypertension: defining the place of angiotensin receptor antagonists and hydrochlorothiazide. [Am J Cardiovasc Drugs. 2005]

» See all Related Articles...

Patient Drug Information

Chlorothiazide (Diuril®, Diuril® Sodium Intravenous)

Chlorothiazide, a 'water pill,' is used to treat high blood pressure and fluid retention caused by various conditions, including heart disease. It causes the kidneys to get rid of unneeded water and salt from the body in...

» read more ...

Hydrochlorothiazide (Aldactazide®, Aldor®, Capozide® as a combination product containing Hydrochlorothiazide and Captopril, ...)

Hydrochlorothiazide, a 'water pill,' is used to treat high blood pressure and fluid retention caused by various conditions, including heart disease. It causes the kidneys to get rid of unneeded water and salt from the body in...

» read more ...

Losartan (Cozaar®) Losartan is used alone or in combination with other medications to treat high blood pressure. Losartan is in a class of medications called angiotensin II receptor antagonists. It works by blocking the action of certain c...

» read more ...

» See all 11 Drug Reports

Display AbstractPlus ☐ Show 20 ☐ Sort By ☐ Send to ☐[Write to the Help Desk](#)[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)[Department of Health & Human Services](#)[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)

A service of the U.S. National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

My NCBI [?] [Sign In] [Register]

26
56All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books
Search PubMed ☐ for [Advanced Search \(beta\)](#)[Limits](#) [Preview/Index](#) [History](#) [Clipboard](#) [Details](#)Display [AbstractPlus](#) ☐ Show 20 ☐ Sort By ☐ Send to ☐All: 1 [Review: 0](#)1: [Am Fam Physician. 2000 May 15;61\(10\):3049-56.](#)[Links](#)**Comment in:**[Am Fam Physician. 2000 May 15;61\(10\):2974, 2977.](#)**Combination antihypertensive drugs: recommendations for use.****Skolnik NS, Beck JD, Clark M.**

Abington Memorial Hospital, Jenkintown, Pennsylvania, USA.

The recommendation for first-line therapy for hypertension remains a beta blocker or diuretic given in a low dosage. A target blood pressure of less than 140/90 mm Hg is achieved in about 50 percent of patients treated with monotherapy; two or more agents from different pharmacologic classes are often needed to achieve adequate blood pressure control. Single-dose combination antihypertension therapy is an important option that combines efficacy of blood pressure reduction and a low side effect profile with convenient once-daily dosing to enhance compliance. Combination antihypertensives include combined agents from the following pharmacologic classes: diuretics and potassium-sparing diuretics, beta blockers and diuretics, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and diuretics, angiotensin-II antagonists and diuretics, and calcium channel blockers and ACE inhibitors.

PMID: 10839554 [PubMed - indexed for MEDLINE]

☐ [Click here to read](#)**Related Articles**

ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. [Am J Hypertens. 2001]

Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. [JAMA. 2004]

Relative efficacy of, and some adverse reactions to, different antihypertensive regimens. [Am J Cardiol. 1989]

Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. [Ann Intern Med. 2003]

[Recent intervention studies with antihypertensive drugs and their influence on guidelines (Munich). 2003]

» [See all Related Articles...](#)**Patient Drug Information**

Potassium (Glu-K®, K+ 10®, K+ 8®, ...) Potassium is essential for the proper functioning of the heart, kidneys, muscles, nerves, and digestive system. Usually the food you eat supplies all of the potassium you need. However, certain diseases (e.g., kidney dis...

» [read more](#)

Lisinopril (Prinivil®, Zestril®) Lisinopril is used alone or in combination with other medications to treat high blood pressure. It is used in combination with other medications to treat heart failure. Lisinopril is also used to improve survival after a...

» [read more](#)Display [AbstractPlus](#) ☐ Show 20 ☐ Sort By ☐ Send to ☐[Write to the Help Desk](#)[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)

Department of Health & Human Services

[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books
Search PubMed for Advanced Search (beta)[Limits](#) [Preview/Index](#) [History](#) [Clipboard](#) [Details](#)

Display AbstractPlus

 20

All: 1

Review: 1

1: Drugs. 1999 May;57(5):751-5; discussion 756-8.

[Links](#)**Valsartan/hydrochlorothiazide.****Langtry HD, McClellan KJ.**

Adis International Limited, Auckland, New Zealand.

Valsartan/hydrochlorothiazide (HCTZ) combines an angiotensin II AT1 receptor blocker with a thiazide diuretic to produce additive blood pressure reductions without major effects on heart rate. HCTZ did not significantly alter valsartan pharmacokinetics; during combination therapy, HCTZ pharmacokinetics differed from those seen with HCTZ monotherapy. In clinical trials in patients with essential hypertension, adding HCTZ 12.5 or 25 mg/day to valsartan 80 mg/day resulted in a greater blood pressure reduction than increasing the valsartan dosage from 80 to 160 mg/day. The valsartan/HCTZ combination was generally more effective than either drug given alone. Efficacy of the combination was maintained during up to 3 years of treatment. Valsartan/HCTZ was well tolerated in both short and long term trials. The most common adverse events were dizziness, headache and fatigue. The overall incidence of adverse events with the combination was similar to that with placebo. HCTZ-induced hypokalaemia was less common during combination therapy.

PMID: 10353300 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Articles

Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. [Cln Ther. 2007]

Valsartan/hydrochlorothiazide: a review of its pharmacology, therapeutic efficacy and place in the management of hypertension. [Drugs. 2002]

Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy. [J Hum Hypertens. 1998]

Comparison of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy at doses up to 320/25 mg versus monotherapy: a double-blind, placebo-controlled study followed by long-term combination therapy in hypertensive adults. [Cln Ther. 2007]

Efficacy and safety of combination therapy using high- or low-dose hydrochlorothiazide with valsartan or other Angiotensin-receptor blockers [Adv Ther. 2005]

[» See all Related Articles..](#)**Patient Drug Information**

Chlorothiazide (Diuril®. Diuril® Sodium Intravenous)
Chlorothiazide, a 'water pill,' is used to treat high blood pressure and fluid retention caused by various conditions, including heart disease. It causes the kidneys to get rid of unneeded water and salt from the body in...

[» read more ...](#)

Hydrochlorothiazide (Aldactazide®, Aldoril®, Capozide® as a combination product containing Hydrochlorothiazide and Captopril, ...)
Hydrochlorothiazide, a 'water pill,' is used to treat high blood pressure and fluid retention caused by various conditions, including heart disease. It causes the kidneys to get rid of unneeded water and salt from the bo...

[» read more ..](#)

Valsartan (Diovan®, Diovan® HCT (as a combination product containing Valsartan and Hydrochlorothiazide), Exforge® (as a combination product containing Valsartan and Amlodipine))
Valsartan is used alone or in combination with other medications to treat high blood pressure. It is also used to treat heart failure in people who cannot take angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. Valsartan is...

[» read more ..](#)

Display AbstractPlus

 20



[Write to the Help Desk](#)

[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)

[Department of Health & Human Services](#)

[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books
Search PubMed for [Advanced Search \(beta\)](#)[Limits](#) [Preview/Index](#) [History](#) [Clipboard](#) [Details](#)Display AbstractPlus 20 All: 1 [Review: 0](#)

1: J Int Med Res. 2003 Sep-Oct;31(5):370-7.

[ingentaconnect](#) [Links](#)**Pulse pressure responses in patients treated with Valsartan and hydrochlorothiazide combination therapy.****Carretta R, Trenkwalder P, Martinez F, Tykarski A, Teitelbaum I, Fagan T, Oddou P, Mallion J.**

Dipartimento di Medicina, Clinica Università di Trieste, Trieste, Italy.

In a randomized, double-blind, parallel-group study of middle-aged and elderly patients, we examined the effects of treatment with the angiotensin receptor blocker valsartan (Val) in combination with hydrochlorothiazide (HCTZ) on pulse pressure (PP). After a 2-week washout period, patients entered a 4-week single-blind Val 160 mg once daily run-in period before randomization to one of three treatment groups: Val 160 mg (n = 666), Val 160 mg/HCTZ 12.5 mg (n = 670) or Val 160 mg/HCTZ 25 mg (n = 666), once daily for eight weeks. Sitting PP at baseline was similar in all groups. From baseline to randomization, Val monotherapy reduced PP by 4.7 +/- 10.2 mmHg (mean +/- SD). At the end of the study, overall reductions in PP were 6.7 mmHg for Val 160/HCTZ 12.5 and 7.5 mmHg for Val 160/HCTZ 25. Val monotherapy reduced PP in mild-to-moderate hypertensive patients. Val combined with HCTZ provides an additional dose-related reduction in PP.

PMID: 14587303 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Articles

Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients with other cardiovascular risk factors: the VASST study [J Hypertens. 2005]

Comparison of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy at doses up to 320/25 mg versus monotherapy: a double-blind, placebo-controlled study followed by long-term combination therapy in hypertensive adults. [Clin Ther. 2007]

Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. [Clin Ther. 2007]

Antihypertensive efficacy and tolerability of two fixed-dose combinations of valsartan and hydrochlorothiazide compared with valsartan monotherapy in patients with stage 2 or 3 systolic hypertension: an 8-week, randomized, double-blind, parallel-group trial. [Clin Ther. 2005]

Controlled trial of losartan given concomitantly with different doses of hydrochlorothiazide in hypertensive patients. [Blood Press. 1996]

» See all Related Articles.

Patient Drug Information**Chlorothiazide (Diuril®; Diuril® Sodium Intravenous)**

Chlorothiazide, a 'water pill,' is used to treat high blood pressure and fluid retention caused by various conditions, including heart disease. It causes the kidneys to get rid of unneeded water and salt from the body in...

» read more ...

Hydrochlorothiazide (Aldactazide®, Aldoril®, Capozide® as a combination product containing Hydrochlorothiazide and Captopril, ...)

Hydrochlorothiazide, a 'water pill,' is used to treat high blood pressure and fluid retention caused by various conditions, including heart disease. It causes the kidneys to get rid of unneeded water and salt from the bo...

» read more ...

Valsartan (Diovan®, Diovan® HCT (as a combination product containing Valsartan and Hydrochlorothiazide), Exforge® (as a combination product containing Valsartan and Amlodipine))

Valsartan is used alone or in combination with other medications to treat high blood pressure. It is also used to treat heart failure in people who cannot take angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. Valsartan is...

» read more ...

Display AbstractPlus 20



[Write to the Help Desk](#)

[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)

[Department of Health & Human Services](#)

[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books
Search PubMed  for   [Advanced Search \(beta\)](#)[Limits](#) [Preview/Index](#) [History](#) [Clipboard](#) [Details](#)Display AbstractPlus  Show 20  Sort By  Send to All: 1 [Review: 0](#) 1: Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2006 Oct;31(5):629-34.[Links](#)**Effects of valsartan and indapamide on plasma cytokines in essential hypertension.****Xie QY, Wang YJ, Sun ZL, Yang TL.**

Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China.

OBJECTIVE: investigate and compare the effect of valsartan and indapamide on inflammatory cytokines in hypertension. **METHODS:** Forty-one untreated patients with mild to moderate hypertension and 20 age and sex-matched normotensives were enrolled in this study. Hypertensives were treated with indapamide 1.5 mg/d (n=20) or valsartan 80 mg/d (n=21) for 4 weeks, and blood samples for determining monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1alpha), sP-selectin, asymmetric dimethylarginin (ADMA), angiotensin II (Ang II), and 6-keto-PGF1alpha were collected before the treatment and 4 weeks after the treatment. **RESULTS:** Hypertensives exhibited significantly higher blood pressure, as well as elevated plasma levels of MCP-1, MIP-1alpha, sP-selectin and serum level of ADMA compared with the normotensives. Nevertheless, there was no significant difference in serum 6-keto-PGF1alpha and Ang II between the hypertensives and the normotensives. After the treatment with indapamide or valsartan for 4 weeks, both the systolic and diastolic blood pressures, though still higher than those of the normotensives, decreased markedly. After the treatment with indapamide for 4 weeks, MCP-1, MIP-1alpha and sP-selectin slightly decreased, but not statistically significant ($P>0.05$). Those cytokines decreased significantly after being treated with valsartan for 4 weeks [(19.16+/-3.11) pg/mL vs (16.08+/-2.67) pg/mL, $P<0.05$; (27.74+/-8.36) pg/mL vs (17.64+/-7.59) pg/mL, $P<0.05$; (2.67+/-3.18) pg/mL vs (6.15+/-2.94) pg/mL, $P<0.01$]. In the 2 treatment groups, 6-keto-PGF1alpha markedly increased [(61.96+/-20.81) pg/mL vs (96.72+/-25.89) pg/mL, $P<0.05$; (63.25+/-16.92) pg/mL vs (143.22+/-43.45) pg/mL, $P<0.01$]; ADMA decreased significantly [(1.35+/-0.74) pg/mL vs (0.98+/-0.56) micromol/L, $P<0.05$; (1.31+/-0.68) pg/mL vs (0.71+/-0.52) micromol/L, $P<0.01$]. Though Ang II slightly increased, no statistical significance was found ($P>0.05$). **CONCLUSION:** The levels of MCP-1, MIP-1alpha, sP-selectin and ADMA were elevated in mild to moderate hypertensives. Valsartan and indapamide have similar blood pressure lowering effect. Valsartan exerts more significant effect on cytokines than indapamide does.

PMID: 17062919 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related Articles

Plasma profiles of peripheral monocyte-related inflammatory markers in patients with arterial hypertension. Correlations with plasma endothelin-1. [Int J Cardiol. 2002]

Effects of valsartan with or without benazepril on blood pressure, angiotensin II, and endoxin in patients with essential hypertension. Correlations with plasma endothelin-1. [Acta Pharmacol Sin. 2003]

Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. [J Cardiovasc Pharmacol. 2005]

Kinetics of chemokines in acute myocardial infarction. [Kardiol Pol. 2005]

Efficacy and safety of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in hypertension after renal transplantation: a randomized multicenter study. [J Hypertens. 2006]

» See all Related Articles..

Patient Drug Information

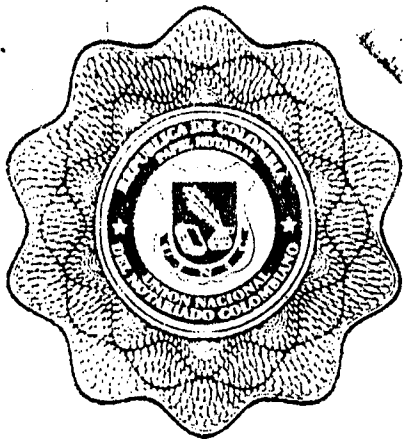
Valsartan (Diovan®, Diovan® HCT (as a combination product containing Valsartan and Hydrochlorothiazide), Exforge® (as a combination product containing Valsartan and Amlodipine)) Valsartan is used alone or in combination with other medications to treat high blood pressure. It is also used to treat heart failure in people who cannot take angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. Valsartan is...

» read more ..

Indapamide (Lozol®) Indapamide, a 'water pill,' is used to reduce the swelling and fluid retention caused by heart disease. It also is used to treat high blood pressure. It causes the kidneys to get rid of unneeded water and salt from the b...

» read more ..

Display AbstractPlus  Show 20  Sort By  Send to [Write to the Help Desk](#)[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)[Department of Health & Human Services](#)[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)



I

AA 8567146

REPUBLICA DE COLOMBIA

DEL AÑO DOS MIL DOS (2002).

DIJENCIA DE AUTENTICACION
El suscrito Notario Noveno del Circuito de
Bogotá, D.C. HACE CONSTAR que
La copia fotostática precedente coinci-
de exactamente con la fotocopia auten-
tica de que fue tomada y que fue a
la vista. Dado en Bogotá, D.C.
2008
Nº 30 JUL REPUBLICA DE COLOMBIA
Notario Noveno EN LA

DE
NOTARIO NOVEMBER
BOGOTA D.C.
SE

BOGOTÁ, D.C. después de la copia por
- confrontación, autenticada en la forma de
correspondiente a la copia tomada
documento, de la copia tomada
que se ha tomado

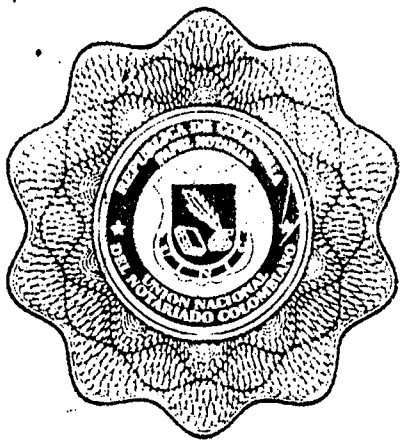
16 APR 2008

De la Notaría
De fecha
Reformada en distintas oportunidades, según consta
en el certificado expedido por la Cámara de
Comercio de Cali - Valle.-----
SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público
instrumento, concede PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y
SUFICIENTE a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR , mayor de
edad, vecino de Bogotá, D.C, identificado con la
cédula de ciudadanía número 79.152.473 de Usaquén,
abogado en ejercicio, portador de la T.P. No. 446-85
del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C.
República de Colombia, con dirección en la carrera
17 No. 88-23, Oficina 205, de la misma ciudad, como
su representante con poder especial, amplio y
suficiente, para obtener la protección de los
derechos de propiedad industrial y de libre
competencia de Lafrancol S.A., a cuyo efecto lo
autorizo, par que nos represente ante cualesquiera
entidad o persona, ejerza o no jurisdicción
especialmente ante las el orden administrativo y judicial,
contencioso, administrativo y judicial, como NOTARIO
concerniente a los siguientes asuntos:-----
a.- Obtención, formulación de observaciones y
oposición a patentes de invención, modelos y dibujos
industriales y el registro de licencias de uso de
esos derechos.-----
b.- Las acciones de oposición, cancelación,
nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias
y en general los procesos civiles, penales,
administrativos o contencioso- administrativos
relacionados con estos derechos u otros de
diferente naturaleza, acciones y procesos que

PRESENCIA DE AUTENTICACION
 El suscrito Notario Público de Bogotá, D.C. HACE CONSTAR que
 la copia fotostática presentada coincide exactamente con la original que fue
 dada de vista en la oficina de la Notaría.
 Bogotá, D.C. 30 JUL. 2008

REPUBLICA DE COLOMBIA
 JAIRO MIGUEL FLOREZ
 NOTARIO EN CARGO
 BOGOTÁ D.C.

BOGOTÁ D.C. despues de la debida
 confrontación, autentico esta copia por
 la cual se ha tomado y
 corrección de la misma ha tomado y
 16 ABR. 2008



16583

AA 8567152

33
63

promueva Lafrancol S.A., o se
promuevan contra esta y.-----

c.- Para que en todos los asuntos
arriba determinados, tanto en
los términos señalados por los
artículos 42 y complementarios

de la decisión 486 de la Comunidad Andina como del
artículo 70 del C.P.C. pueda sustituir este
mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y
ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a
el artículo gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir
Contratos de cesión y de licencia, inscripción de
prendas, levantamiento de prendas, inscribir
de retención y en general todos los asuntos
que se deban tramitar ante la Superintendencia de
Industria y Comercio.-----

Manifestamos que de la veracidad de las
declaraciones del contenido y autenticidad de los
documentos anexos en éste instrumento público sólo
respondemos los comparecientes

HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído presente
instrumento Público por los comparecientes
advertidos de la formalidad de su contenido
del término legal, lo hallaron conforme con sus
intenciones y lo aprobaron en todas sus partes y
firmaron junto con la Suscrita Notaria quien da fe y
lo autoriza. -----

Se utilizaron las hojas de papel Notarial

AA 8567146, 8567152.

DII
El susc.
Bogotá, D.C. HACE
la copia fotostática
de exactamente con la
fide de que fue tomada
la vista. Dada en Bogotá,
República de Colombia
Notario Noveno

REPUBLICA DE COLOMBIA
JALISCO DEL F. OPE. MANRIQUE
NOTARIO NOVENO DE BOGOTA D.C.

NOTARIO NOVENO DE BOGOTA, D.C. después de la de
confrontación, autentico esta copia por
corresponder a la copia autentica del
documento, de la cual se ha tomado y
que se ha tenido a la vista
Bogotá, D.C.

16 ABR. 2008
REPUBLICA DE COLOMBIA
ALEJANDRO PAEZ GORTES
NOTARIO NOVENO EN CARGO
BOGOTA D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO NOVENO EN CARGO
BOGOTA D.C.

DERECHOS NOTARIALES: \$ 49.600.00

RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001

JUAN MARIA RENDON

C.C. No. 17.125.400 de Bogotá

LAFRANCOL S.A.

Nit. No. 890.301.463-8

TEL: 622-04-66.

ACEPTO :

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 99.152.473

TEL: 621-2631

DIANA BEATRIZ LOPEZ

DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

n.c.a.

Es segunda COPIA (FOTOCOPIA)

tomada de su original que se expide conforme al

Artículo 79 del Decreto 960 de 1970 en 06

hojas útiles con destino a Jose Luis Reyes

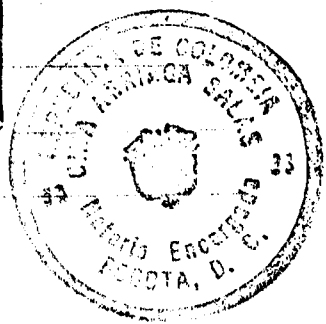
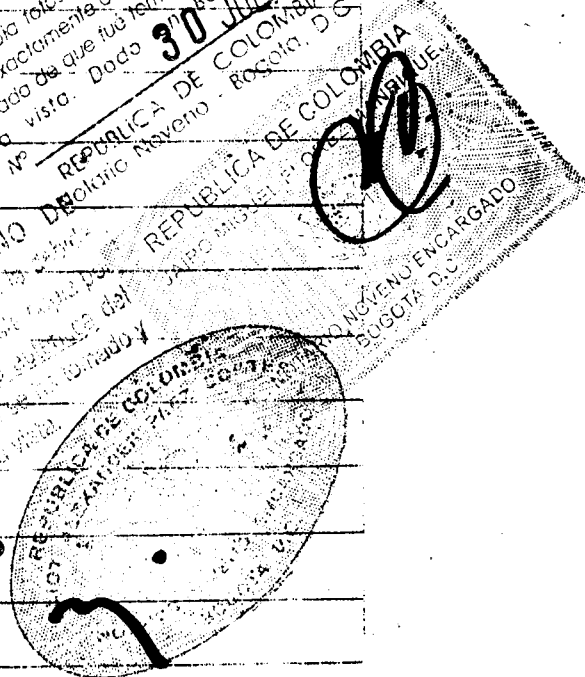
Villamizar

Santafé de

BOGOTÁ, D.C. 05 JUL. 2002

Qui Cumme

DILIGENCIA DE AUTENTICACION
El suscrito Notario Noveno del Circuito de
Bogotá, D.C. HACE CONSTAR que
la copia fotostática precedente concuerda
de exactamente con la fotostática auten-
ticada de que fue tomada y que fue a
la vista. Dado en Bogotá, D.C.
30 JUL 2002





01



* 7 2 7 4 3 1 7 8 *



34

64

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080730

Hora Certificado 10:11:53

Operacion : 02NBM0730001

PAGINA No. 1

null

CERTIFICA:

NOMBRE:LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
DOMICILIO: CALI VALLE
DIRECCION COMERCIAL :---K 1 46 84
DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL:---K 1 46 84
CIUDAD:CALI
MATRICULA MERCANTIL NRO. 5233-4 FECHA MATRICULA : 02 DE OCTUBRE DE 1958
DIRECCION ELECTRONICA : esperanzacortes@lafrancol.net
AFILIADO

CERTIFICA:

NIT : 890301463-8

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 1434 DEL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1958 NOTARIA CUARTA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTUBRE DE 1958 BAJO EL NRO. 18319 DEL LIBRO IX , SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

CERTIFICA:

REFORMAS DOCUMENTO INS LIBRO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.
E.P. 1104 19467	30/06/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	07/07/1959	
E.P. 2309 20089	26/12/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	29/12/1959	
E.P. 1725 24528	24/07/1962	NOTARIA CUARTA DE CALI	26/07/1962	
E.P. 1824 26360	31/07/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	14/08/1963	
E.P. 2422 26717	25/10/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/10/1963	
E.P. 1720	16/09/1964	NOTARIA CUARTA DE CALI	22/09/1964	

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080730

Hora Certificado 10:11:53

Operacion : 02NBM0730001

PAGINA No. 2

28406						
E.P. 101	31/01/1966	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	01/02/1966
31039						
E.P. 552	21/03/1968	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	01/04/1968
35711						
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	16/01/1973
2975 IX						
E.P. 1956	30/05/1973	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	13/06/1973
4337 IX						
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	28/11/1973
5994 IX						
E.P. 5579	12/11/1973	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	28/11/1973
5995 IX						
E.P. 4406	30/09/1974	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	28/11/1974
10887 IX						
E.P. 192	03/02/1978	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	14/02/1978
25355 IX						
E.P. 3479	07/09/1979	NOTARIA	CUARTA	DE	CALI	19/09/1979
34204 IX						
E.P. 4274	12/12/1984	NOTARIA	NOVENA	DE	CALI	19/12/1984
73088 IX						
E.P. 1155	21/05/1985	NOTARIA	SEPTIMA	DE	CALI	03/06/1985
76917 IX						
E.P. 1553	20/06/1986	NOTARIA	SEPTIMA	DE	CALI	08/07/1986
85997 IX						
E.P. 1458	09/06/1987	NOTARIA	SEPTIMA	DE	CALI	24/12/1987
3508 IX						
E.P. 7222	14/12/1988	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	19/12/1988
13847 IX						
E.P. 4530	04/09/1989	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	07/09/1989
21508 IX						
E.P. 3865	02/08/1990	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	13/08/1990
31708 IX						
E.P. 8305	13/12/1995	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	23/01/1996
557 IX						
E.P. 4559	16/11/1999	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	26/11/1999
7911 IX						
E.P. 6.004	02/12/2004	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	14/12/2004
13371 IX						
E.P. 6241	27/12/2006	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	19/01/2007
625 IX						
E.P. 389	07/02/2008	NOTARIA	TERCERA	DE	CALI	19/02/2008
1880 IX						

CERTIFICA:

VIGENCIA: 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

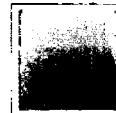
*** CONTINUA ***



01



* 7 2 7 4 3 1 7 9 *



35
65

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080730

Hora Certificado 10:11:53

Operacion : 02NBM0730001

PAGINA No. 3

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL. SE OCUPA EN: A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMETICOS Y FISIOLOGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACION DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

CERTIFICA:

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION: 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) JUNTA DIRECTIVA; 3) GERENCIA GENERAL. TAMBIEN TENDRA UN REVISOR FISCAL.

ADMINISTRACION: LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DE UN GERENTE, DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, PARA PERIODOS DE DE DOS (2) AÑOS REELEGIBLE INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLE LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO.

PARAGRAFO PRIMERO. SUPLENTE: EL GERENTE Y REPRESENTANTE LEGAL TENDRA LOS SIGUIENTES SUPLENTE: PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE AUSENCIAS ACCIDENTAL, TEMPORAL Y ABSOLUTA CON LAS LIMITACIONES QUE MAS ADELANTE SE ESTABLECEN.

PARAGRAFO SEGUNDO. EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES A: COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A CUATRO MIL DOSCIENTOS SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (4.200 SMMLV); CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS HASTA LA CUANTIA ANTES MENCIONADA.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080730

Hora Certificado 10:11:53

Operacion : 02NBM0730001

PAGINA No. 4

FUNCIONES DEL GERENTE: A) ... B) EJECUTAR Y HACER CUMPLIR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZON SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICIA, ADUANALES, POSTALES, ETC. G) LLEVAR A CABO LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA. H) TENDRA LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS.

EN EL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, EL GERENTE PUEDE: 1.- COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 2.- ENAJENAR A CUALQUIER TITULO Y COMPRAR BIENES MUEBLES, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRA Y VENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS), EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS O SOCIEDADES CIVILES Y COMERCIALES CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y SU CUANTIA, CON AMPLIAS FACULTADES QUE EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS, Y GARANTIAS NECESARIAS. CONTRATAR PRESTAMOS CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTIA, CELEBRAR EL CONTRATO COMERCIAL DE MUTUO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y COMPROMISOS RESPECTIVOS. HACER DEPOSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARES, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASI COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS, PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC.

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARZO DE 2002

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 09 DE SEPTIEMBRE DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S):

GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE
ROBERTO M. VENTURA CRISPINO
C.C.9086003

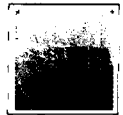
*** CONTINUA ***



01



* 7 2 7 4 3 1 8 0 *



36

66

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080730

Hora Certificado 10:11:53

Operacion : 02NBM0730001

PAGINA No. 5

PRESIDENTE
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

VICEPRESIDENTE
ROBERTO S. VENTURA PAULY
C.C.16697614

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 105 DEL 09 DE NOVIEMBRE DE 2004
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 17 DE FEBRERO DE 2005 No. 2032 DEL LIBRO IX

FUE(RON) NOMBRADO(S):

TERCER SUPLENTE DEL GERENTE
JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR
C.C.80419709

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARZO DE 2002
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 09 DE SEPTIEMBRE DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: ACTA No. 105 DEL 09 DE NOVIEMBRE DE 2004
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 17 DE FEBRERO DE 2005 No. 2031 DEL LIBRO IX

FUE(RON) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080730 Hora Certificado 10:11:53

Operacion : 02NBM0730001 PAGINA No. 6

SEGUNDO RENGLON
ROSA VICTORIA VENTURA DE VISBAL
C.C.38992048

TERCER RENGLON
JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR
C.C.80419709

SUPLENTE

PRIMER RENGLON
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

SEGUNDO RENGLON
ROBERTO M. VENTURA CRISPINO
C.C.9086003

TERCER RENGLON
ROBERTO S. VENTURA PAULY
C.C.16697614

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 99 DEL 14 DE MARZO DE 2002
ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 09 DE SEPTIEMBRE DE 2002 No. 14675 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL
ALFREDO LOPEZ & CIA. LTDA
NIT.800026893-5

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 08 DE MAYO DE 2008
ORIGEN: ALFREDO LOPEZ & CIA LTDA
INSCRIPCION: 23 DE MAYO DE 2008 No. 5771 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

*** CONTINUA ***



01



* 7 2 7 4 3 1 8 1 *



37

(67)

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080730

Hora Certificado 10:11:53

Operacion : 02NBM0730001

PAGINA No. 7

REVISOR FISCAL PRINCIPAL

ALFREDO LOPEZ CAMPO

C.C.8241912

REVISOR FISCAL SUPLENTE

ANDERSON DAVID RODRIGUEZ REYES

C.C.16916373

CERTIFICA:

CAPITAL AUTORIZADO: \$7,500,000,000

NUMERO DE ACCIONES: 750,000,000

VALOR NOMINAL: \$10

CAPITAL SUSCRITO: \$6,000,000,000

NUMERO DE ACCIONES: 600,000,000

VALOR NOMINAL: \$10

CAPITAL PAGADO: \$6,000,000,000

NUMERO DE ACCIONES: 600,000,000

VALOR NOMINAL: \$10

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.5234- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL

UBICADO EN: ---K 1 46 84 DE CALI

RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.369809- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S A

UBICADO EN: --K 1 46A 70 DE CALI

FECHA MATRICULA : 29 DE ABRIL DE 1994

RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080730

Hora Certificado 10:11:53

Operacion : 02NBM0730001

PAGINA No. 8

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.369810- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S A
UBICADO EN: ---K 1A 46 A 32 DE CALI
FECHA MATRICULA : 29 DE ABRIL DE 1994
RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.734908- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A
UBICADO EN: CRA. 1A NRO. 46A 28 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARZO DE 2008
RENOVO : POR EL A?O 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.734911- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A
UBICADO EN: CRA. 1B NRO. 46A 121 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARZO DE 2008

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO.734913- 2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO
LAFRANCOL S.A
UBICADO EN: CRA. 3 NRO. 47 25 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARZO DE 2008

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 28 DE
MARZO DE 2008 .

CERTIFICA:

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL

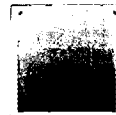
*** CONTINUA ***



01



* 7 2 7 4 3 1 8 2 *



38
68

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20080730

Hora Certificado 10:11:53

Operacion : 02NBM0730001

PAGINA No. 9

PRESENTE CERTIFICADO.

LOS ACTOS Y DOCUMENTOS REGISTRADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

DADO EN CALI A LOS 30 DIAS DEL MES DE JULIO

DEL A?O 2008 HORA: 10:10:10

DIEGO FERNANDO CAMPO GARCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-033189- -00001-0000

Fecha: 2008-07-30 15:30:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 39

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 60,874
FECHA : JULIO 30 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4643866	29/07/2008	1,596,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____