



No. 08-030778-00004-0000

Fecha: 2009-08-26 17:37:25 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE/IIJ Eje: 375 FASE NACIONAL I
Act: 400 OPOSICION/SERVITEF Folios: 23

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A

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

②

Numero del expediente: 08-030778

Solicitante: BAYER HEALTHCARE AG

SOLICITUD
PUBLICADA

Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Título de la nueva creación o denominación del signo: INHIBIDORES DE LA PDE
Y COMBINACIONES DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS
UROLOGICOS

Gaceta: 604

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: <u>PROCAPS S.A.</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CALLE 80 No. 78b-201</u>	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u>	Cual: _____	
	Teléfono: <u>371 99 00</u> Fax: <u>373 08 18</u>	Numero <u>890.106.527-5</u>	
	E-mail: _____		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CARRERA 13 No. 119-95</u>	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono: <u>(571)213 12 13</u> Fax: <u>(571)612 19 79</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	Cual: _____	
		Número <u>51.940.252</u> TP <u>82701</u>	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

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

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad

Signo opositor: _____

Justificación:

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

⑤ Comprobante de pago No. _____ Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposicion.
- ☐ Documentos que acrediten el legitimo interes, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representacion legal de las partes, cuando sean personas juridicas.

⑦

NOMBRE CIELO ANGELA PEÑA

FIRMA 

C.C. 51.940.252 TP: 82701



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 08 030778

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"INHIBIDORES DE LA PDE Y COMBINACIONES DE LOS
MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS
UROLOGICOS"

Solicitante : BAYER HEALTHCARE AG

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 604 del 29 de Mayo de 2009

Yo, **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. **82701** del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "INHIBIDORES DE LA PDE Y COMBINACIONES DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS UROLOGICOS", cuyo titular es BAYER HEALTHCARE AG., y

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

1. INTERÉS PARA ACTUAR ✓

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

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 28 de marzo de 2008 reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20050021261 del 2005-09-29; y, EP20060007776 del 2006-04-13; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 604 del 29 de Mayo de 2009, cuya publicación internacional corresponde a la WO2007039075 del 2007-04-12.
- 2.2. La solicitud colombiana 08 030778 objeto de la presente oposición, se refiere a composiciones farmacológicas que comprenden inhibidores de PDE-5 Y PDE-4, solos o en combinación, para el tratamiento de trastornos urológicos que



comprenden hiperplasia prostática benigna, síntomas del tracto urinario inferior y en particular síntomas irritativos provocados por obstrucción de la salida de la vejiga.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones también se refieren a uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...) "*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *"No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

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

- DI: DE19540642 publicada el 7 de mayo de 1997.

2.5. Ahora bien, además que la presente solicitud se refiere a un uso y a un método terapéutico que no es objeto de protección en Colombia, tampoco es novedoso,



dado que el documento D1 se antepone a lo aquí revelado, dado que particularmente en las reivindicaciones y la descripción se refiere al empleo de fosfodiesterasa, I, IV e inhibidores de V para la prevención y el tratamiento de enfermedades de próstata, próstata sobre todo hiperplasia benigna, síntomas de impulso, pollakuria, nocturia, debilitamiento de la vejiga, la incontinencia, prostatismo y la inestabilidad de la musculatura de vejiga, donde se define que el método de tratamiento incluye inhibidores de PDE5 usados como una agente terapéutico en el tratamiento de la hiperplasia de próstata benigna incluido los pasos de un test de compuesto de diferentes concentraciones con un polipéptido PDE5 y determinar la actividad del polipéptido PDE5, columna 6, líneas 11 a 45 y reivindicaciones 1 a 5 y la figura 1. Como tal esta anterioridad D1 revela el uso de inhibidores PDE5, como por ejemplo zaprinast, para la preparación de medicamentos combinados con un inhibidor PDE4 para conformar una composición farmacéutica, según las cláusulas 4 y 5 del documento D1. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 08 030778 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.7.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización,*

comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.” A la fecha de prioridad, 29 de septiembre de 2005 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, composiciones farmacológicas que comprenden inhibidores de PDE-5 Y PDE-4, solos o en combinación, para el tratamiento de trastornos urológicos, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: “Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

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



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada "INHIBIDORES DE LA PDE Y COMBINACIONES DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS UROLOGICOS", cuyo titular es BAYER HEALTHCARE AG, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 604 del 29 de Mayo de 2009.

3. PRUEBAS

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

- D1: DE19540642 publicada el 7 de mayo de 1997.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

5. ANEXOS

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

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de PROCAPS S.A.
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - DI: DE19540642 publicada el 7 de mayo de 1997.



Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ
C.C. 51'940.252 de Bogotá
T.P.A. 82701 del C.S. de la J.



***** Pag. 1
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
05*****

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT N°: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.



***** Pag. 2
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
05*****

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

CAPITAL

Autorizado

\$*****2,000,000,000 *****2,000,000 *****1,000

Suscrito

\$*****1,229,071,000 *****1,229,071 *****1,000

Pagado

\$*****1,229,071,000 *****1,229,071 *****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad corresponde a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva.

La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se

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



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

05*****

NIT: 890.106.527-5.

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

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

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

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

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

C E R T I F I C A

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

PROCAPS S.A.-----

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

PROCAPS S.A.-----

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

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

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

Suplentes

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

C E R T I F I C A



***** Pag. 4
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
05*****

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5

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

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

CERTIFICA

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

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

CERTIFICA

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

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

CERTIFICA

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

Cargo/Nombre	Identificación
--------------	----------------

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

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

Revisor Fiscal Ppal:

Vargas Pertuz Ana Isabel

CC.*****32,696,645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 151 del 31 de Marzo de 2009 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 30 de Julio de 2009 bajo el No. 151,129 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre
Suplente del Revisor Fiscal.
Duarte Diaz David

Identificación

CC.*****73,115,965

C E R T I F I C A

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

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



***** Pag. 5
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
05*****

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5

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

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008 bajo el No. 3,748 del libro respectivo, Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que comparece en su condición de Presidente y Representante Legal de la Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA

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

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

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

ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias,
aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro
normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda ----
facultada para firmar, como tambien los demas documentos -----
relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las -----
pruebas que sean necesarias.-----

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 27 de Marzo de 2009.

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

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco
días hábiles despues de la correspondiente inscripción, siempre
que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de
reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la
Superintendencia de Industria y Comercio.

m. Rayson



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 82701 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 08 030.778, titulada "**INHIBIDORES DE LA PDE Y COMBINACIONES DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS UROLOGICOS**", cuyo titular es **BAYER HEALTHCARE AG.**, publicada en la gaceta No. 604 del 29 de mayo de 2009.

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

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

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 19 días del mes de Agosto de 2009.

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923

NIT: 890.106.527-5

Representante Legal

Acepto:

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.

NOTARIA TERCERA DEL CIRCULO DE BARRANQUILLA
ALFONSO LUIS AVILA FADUL
DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO

El suscrito Notario certifica que este escrito fue presentado
personalmente por

LUIS ALVARO TATEKAWA

Identificado con US 251 723 de COLOMBIA

Quien declaró que su contenido es cierto y que se encuentra en
el original

[Handwritten signature]

21 AGO. 2009 FIRMA

NOTARIO TERCERO DE BARRANQUILLA

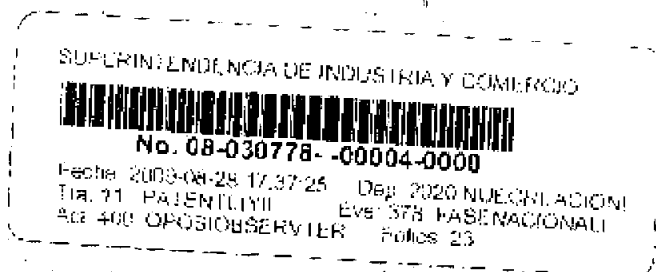
IMPRESA DEL
GOBIERNO COLOMBIANO

NOTARIA TERCERA DEL CIRCULO
DE BARRANQUILLA
ALFONSO LUIS AVILA FADUL
NOTARIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Nº : 860178089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 64,049
FECHA : AGOSTO 28 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
LAB. PROCAPS	RECIBO DE CAJA			28768	16/04/2009	64,000.00
LAB. PROCAPS	RECIBO DE CAJA			56598	31/07/2009	138,000.00
LAB. PROCAPS	RECIBO DE CAJA			59416	11/08/2009	759,000.00
LAB. PROCAPS	RECIBO DE CAJA			79914	07/10/2008	185,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12	MARCAS Y LENAS COMERCIALES	287,000.00
	TOTAL :	287,000.00

SGN: DOSCIENTOS OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



18

⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 195 40 642 A 1**

⑥ Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/445
A 61 K 31/495
A 61 K 31/54
A 61 K 31/52
A 61 K 31/605

⑲ Aktenzeichen: 195 40 642.7
⑳ Anmeldetag: 1. 11. 95
㉑ Offenlegungstag: 7. 5. 97

DE 195 40 642 A 1

⑦① Anmelder:

Stief, Christian Georg, Priv. Doz. Dr.med., 30966
Hemmingen, DE

⑦② Erfinder:

Antrag auf Teilnächtnennung
Truß, Michael Carsten, Dr.med., 30175 Hannover,
DE; Ückert, Stephan, 30827 Garbsen, DE; Jonas,
Udo, Prof. Dr.med., 30175 Hannover, DE

⑤④ Verwendung von Inhibitoren der Phosphodiesterase bei der Behandlung von Prostataerkrankungen

⑤⑦ Die Erfindung betrifft die Verwendung von Inhibitoren der Phosphodiesterase I, IV und V zur Prophylaxe und bei der Behandlung von Prostataerkrankungen, insbesondere die Verwendung von Vinpocetin, Trifluoperazin, Phenoxybenzamin, Imipramin, 8-Methoxymethyl-isobutylmethyl-xanthin und 2-O-propoxyphenyl-8-azapurin-8 (M&B 22948), Zaprinast, Rolipram, Denbutyllin, RO 20-1724, Zardaverin, Etazolat, EMD 54822, ORG 30029, ICI 163197, Dipyridamol, Zaprinast, MY 5445, E 4021, E 4701, ER 21355, FPL- 55712, Quinazoline und ihre Trimethoxyderivate, Pyrazolopyrimidine oder deren verträgliche Salze durch lokale und systemische Applikation.

DE 195 40 642 A 1

Die Prostata ist ein ca. kastaniengroßes Organ, welches bei Männern den Hals des Blasenausgangs umschließt. Bei 50% der Männer über 50 Jahre kommt es zu einem gutartigen Wachstum der Prostata, welches zu erheblichen Schwierigkeiten bei der Miktions bis hin zum Harnverhalt führen kann und das behandlungspflichtig ist. Die meisten der betroffenen Patienten müssen mittels chirurgischer Verfahren behandelt werden.

Bei der Entstehung der gutartigen Prostatavergrößerung (benigne Prostatahyperplasie, BPH) nehmen die drüsigen Anteile der Prostata um das Doppelte, die muskulären und bindegewebigen Anteile um das Vierfache zu (Christmas and Kirby, W. J. Urol 9: 36-40, 1991). Da diese Muskelzellen einen großen Anteil am Gesamtprostatagewebe (mind. 35%) einnehmen, kann mittels pharmakologisch induzierter Erschlaffung dieser Muskelzellen eine deutliche Verbesserung der Miktions erzielt werden (Hedlund and Andersson, J. Urol 130: 275-278, 1983). Die bislang verwendeten Substanzen gehörten zumeist der Gruppe der Alpha-Rezeptorenblocker (Lepor et al., J. Urol 143: 267, 1990) an oder sie griffen in die hormonelle Regulation der Prostata ein (Kirby and Christmas, W. J. Urol. 9: 41-44, 1991); diese medikamentösen Behandlungen zeichneten sich entweder durch eine sehr geringe Wirksamkeit, einen langsamen Wirkeintritt oder deutliche Nebenwirkungen, bzw. eine Kombination dieser Effekte, aus.

Aus diesem Grund haben wir ein völlig anderes pharmakologisches Wirkprinzip, nämlich die Beeinflussung eines Schlüsselenzyms innerhalb der glatten Muskelzellen der Prostata, der Phosphodiesterase, untersucht.

Die physiologische Informationsübertragung zur Relaxation (Erschlaffung) glatter Muskelzellen wird durch Überträgerstoffe des Blutes (Hormone) oder der Nerven (Neurotransmitter) bewirkt. Diese Überträgerstoffe und Neurotransmitter bewirken innerhalb der glatten Muskelzelle einen Anstieg der zyklischen Nukleotide "zyklisches Adenosinmonophosphat" (cAMP) und "zyklisches Guanosinmonophosphat" (cGMP), was eine Relaxation zur Folge hat. cAMP und cGMP wiederum werden durch Phosphodiesterasen (PDE) abgebaut. Inhibitoren der PDE wiederum vermindern den Abbau von cAMP und cGMP, was zu einem Anstieg dieser Moleküle innerhalb der Zelle und dadurch zu einer Relaxation der glatten Muskelzelle führt. Dieser Wirkungsmechanismus ist beispielsweise von CD Nicholson C. D., R. A. Chalfiss und M. Shahid: Trends Pharmacol. Sci., 12 (1991) 19-27, C. D. Nicholson und M. Shahid M.: Pulm. Pharmacol. 7(1) (1994) 1-17 und T. J. Torphy et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 265(3) (1993) 1213-23 beschrieben.

Aus diesen Veröffentlichungen sowie aus W. J. Thompson: Pharmacol. Ther. 51 (1991) 13-33 und Beavo J. in: J. Beavo und M. D. Housley (Hrsg.): Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Structure, regulation and drug action, Chichester, New York-Brisbane-Toronto-Singapore, Wiley, 1990: 3-15 ist weiterhin eine Unterscheidung der PDE in verschiedene Unteresterasen, die spezifischen Phosphodiesterasen (sPDE), bekannt. Dabei wird in fünf verschiedene sPDE unterschieden, die in den einzelnen Organen und Organsystemen unterschiedlich verteilt sind und je nach Verteilung eine verschieden starke Wirksamkeit besitzen. In den genannten Veröffentlichungen wird auch das Vorkommen der verschiedenen Isoenzyme in diversen Geweben diskutiert.

Einen interessanten Ansatzpunkt für den Einsatz

PDE Isoenzym-selektiver Inhibitoren stellt der untere Harntrakt dar, da die medikamentöse Therapie von Prostatafunktionsstörungen mit herkömmlichen Substanzen häufig wenig effektiv sowie nebenwirkungsreich ist. Eine gezielte Beeinflussung der Prostatamuskulatur durch Inhibition eines funktionell wichtigen sPDE-Isoenzyms scheint daher herkömmlichen Therapiemodalitäten überlegen zu sein.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß der sPDE I, der sPDE IV und der sPDE V in der menschlichen Prostatamuskulatur eine besondere Bedeutung zukommt: Nach Durchführung einer Q-Sepharose Chromatographie fand sich ein typisches des menschlichen Prostatagewebes, welches die Anwesenheit der PDE-Isoformen I, IV und V zeigt (Abb. 1). Eine gezielte Hemmung dieser Isoenzyme führt bereits bei Applikation geringster Dosierungen eines spezifischen Inhibitors zur Relaxation der Prostatamuskulatur, ohne daß nennenswerte Effekte an anderen Organenstreifen, insbesondere an Gefäßen, zu beobachten waren. Sie besitzen daher eine hervorragende Wirksamkeit bei der Behandlung von Prostataerkrankungen.

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von spezifischen Inhibitoren der sPDE I, der sPDE IV und der sPDE V zur Prophylaxe und zur Behandlung von Prostataerkrankungen, insbesondere der benignen Prostatahyperplasie, der sogenannten Urge-Symptomatik (Drangsymptomatik), der Pollakisurie (häufiges Wasserlassen), der Nykturie (nächtliches Wasserlassen), des abgeschwächten Harnstrahls, der Urge-Inkontinenz (Dranginkontinenz, unwillkürlicher Urinabgang), des Prostatisms und Instabilitäten der Harnblasenmuskulatur und die Verwendung der Inhibitoren zur Herstellung zu diesem Zweck geeigneter Arzneimittel sowie sPDE I, IV und V-Inhibitoren enthaltende Arzneimittel für die genannten Aufgaben.

Bevorzugte selektive Inhibitoren der PDE I, IV und V sind:

- 1) Vinpocetin: Ethyl apovincamin-22-oat
- 2) Trifluoperazin (10-[3-(4-Methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-trifluormethylphenolthiazin
- 3) Phenoxybenzamin: N-Benzyl-N-(2-chlorethyl)-1-methyl-2-phenoxyethylamin
- 4) Imipramin: 3-(10, 11-Dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-yl)-N,N-dihylpropylamin
- 5) 8-Methoxymethyl-isobutylmethyl-xanthin
- 6) 2-O-Propoxyphenyl-8-azapurin-6 (M&B 22948)
- 7) Zaprinast
- 8) Rolipram
- 9) Denbutyllin
- 10) RO 20-1724
- 11) Zardaverin
- 12) Etazolot
- 13) EMD 54622
- 14) ORG 30029
- 15) ICI 163197
- 16) Dipyridamol
- 17) Zaprinast
- 18) MY 5445
- 19) E 4021
- 20) E 4701
- 21) ER 21355
- 22) FPL - 55712
- 23) Quinazoline und ihre Trimethoxyderivate
- 24) Pyrazolopyrimidone

sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze.

Die pharmakologisch verträglichen Salze werden in ähnlicher Weise durch Neutralisation der Basen mit anorganischen oder organischen Säuren erhalten. Als anorganische Säuren kommen zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Bromwasserstoffsäure, als organische Säuren zum Beispiel Carbon-, Sulfo- oder Sulfonsäuren wie Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gerbsäure, Succinsäure, Aiginsäure, Benzoesäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, 3-Aminosalicylsäure, Ascorbinsäure, Embonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Oxalsäure, Aminosäuren, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Methylbenzolsulfonsäure oder Naphthalin-2-sulfonsäure in Frage.

Zur Herstellung der Arzneimittel wird neben den üblichen Hilfsmitteln, Träger- und Zusatzstoffen eine wirksamen Dosis der Inhibitoren der sPDE I, IV oder V oder deren Salze zur Behandlung der genannten Erkrankungen verwendet. Die Dosierung ist abhängig von Spezies, Körpergewicht, Alter, individuellem Zustand und Applikationsart.

Als Applikationsformen kommen orale, intravenöse, transdermale, subcutane und intravesikale Zubereitungen in Frage. Letztere sind vor allem Lösungen und Zubereitungen wie sie auch für die parenterale Applikation Anwendung finden.

Zubereitungen zur parenteralen Applikation enthalten 0,15 µg bis 1 mg, bevorzugt 5 bis 500 µg der Verbindungen der allgemeinen Formel II pro Dosisseinheit und können in separaten Dosisseinheitsformen wie z. B. Ampullen oder Vials vorliegen. Vorzugsweise werden Lösungen des Wirkstoffes verwendet, bevorzugt wäßrige Lösungen und vor allem isotonische Lösungen, aber auch Suspensionen. Diese Injektionsformen können als Fertigpräparat zur Verfügung gestellt worden oder erst direkt vor der Anwendung durch Mischen der wirksamen Verbindung, zum Beispiel des Lyophilisats, gegebenenfalls mit weiteren festen Trägerstoffen, mit dem gewünschten Lösungs- oder Suspensionsmittel zubereitet werden.

Zur oralen Anwendung kommen die üblichen galenischen Zubereitungsformen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, dispergierbare Pulver, Granulate, wäßrige oder ölige Suspensionen, Sirupe, Säfte oder Tropfen.

Feste Arzneiformen können inerte Hilfs- und Trägerstoffe enthalten, wie z. B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Lactose, Stärke, Mannit, Alginate, Gelatine, Guar-gummi, Magnesium- oder Aluminiumstearat, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, Silikonöl, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar oder pflanzliche oder tierische Fette und Öle, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gegebenenfalls zusätzliche Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

Flüssige Arzneiformen können sterilisiert sein und/oder gegebenenfalls Hilfsstoffe wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel, Penetrationsmittel, Emulgatoren, Spreitmittel, Lösungsvermittler, Salze zur Regelung des osmotischen Drucks oder zur Pufferung und/oder Viskositätsregulatoren enthalten.

Derartige Zusätze sind zum Beispiel Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetracessigsäure und deren nicht-toxische Salze). Zur Regelung der Viskosität kommen hochmolekulare

Polymere in Frage wie beispielsweise flüssiges Polyethylenoxid, Carboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidone, Dextrane oder Gelatine. Feste Trägerstoffe sind zum Beispiel Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykol).

Ölige Suspensionen für parenterale oder topische (in diesem Falle intravesikale) Anwendungen können vegetabile synthetische oder semisynthetische Öle wie beispielsweise flüssige Fettsäureester mit jeweils 8 bis 22 C-Atomen in den Fettsäureketten, zum Beispiel Palmitin-, Laurin-, Tridecyl-, Margaritin-, Stearin-, Arachidin-, Myristin-, Behen-, Pentadecyl-, Linol-, Elaidin-, Bräsidin-, Eruca- oder Ölsäure, die mit ein- bis dreiwertigen Alkoholen mit 1 bis 6 C-Atomen wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Pentanol oder deren Isomere, Glycol oder Glycerol verestert sein. Derartige Fettsäureester sind beispielsweise handelsübliche Miglyole, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, PEG 6-Caprinsäure, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen, Polyoxycetylenglyceroltrioleat, Ethyloleat, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbüzeldrüsenfett, Kokosfettsäure-Isopropylester, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Milchsäureethylester, Dibuthylphthalat, Adipinsäure-diisopropylester, Polyolfettsäureester u. a. Ebenso geeignet sind Silikonöle verschiedener Viskosität oder Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-Alkohol oder Oleylalkohol, Fettsäuren wie beispielsweise Ölsäure. Weiterhin können vegetabile Öle wie Rizinusöl, Mandelöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Erdnußöl oder Sojabohnenöl Verwendung finden. Die genannten Stoffe haben zudem die Eigenschaften eines Spreitmittels, das heißt es erfolgt eine besonders gute Verteilung auf der Haut.

Als Lösungsmittel, Gelbildner und Lösungsvermittler kommen in Frage Wasser oder mit Wasser mischbare Lösungsmittel. Geeignet sind zum Beispiel Alkohole wie beispielsweise Ethanol oder Isopropylalkohol, Benzylalkohol, 2-Octyldodecanol, Polyäthylenglykole, Phthalate, Adipate, Propylenglykol, Glycerin, Di- oder Tripropylenglykol, Wachse, Methylcellulose, Celiosolve, Ester, Morpholine, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Cyclohexanon etc.

Als Filmbildner können Celluloseether verwendet werden, die sich sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln lösen bzw. anquellen können und nach dem Trocknen eine Art Film bilden, wie beispielsweise Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose oder lösliche Stärken.

Mischformen zwischen Gel- und Filmbildnern sind durchaus ebenfalls möglich. Hier kommen vor allem ionische Makromoleküle zur Anwendung, wie z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure und deren Salze, Natriumamyllopektinsemiglykolat, Alginsäure oder Propylenglykolalginat als Natriumsalz, Gummi arabicum, Xanthan-Gummi, Guar-Gummi oder Carrageenan.

Als weitere Formulierungshilfsmittel können eingesetzt werden: Glycerin, Paraffin unterschiedlicher Viskosität, Triethanolamin, Collagen, Allantoin, Novantinsäure, Parfümöle.

Auch die Verwendung von Tensiden, Emulgatoren oder Netzmitteln kann zur Formulierung notwendig sein, wie zum Beispiel von Nalaurylsulfat, Fettalkoho-

lithersulfaten, Di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionat, polyoxyethyliertes Rizinusöl oder Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Monostearat, Cetylalkohol, Lecithin, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylenstearat, Alkylphenolpolyglykolether, Cetyltrimethylammoniumchlorid oder Mono-/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäure-monoethanolaminsalze.

Stabilisatoren wie Montmorillonite oder kolloidale Kieselsäuren zur Stabilisierung von Emulsionen oder zur Verhinderung des Abbaus der aktiven Substanzen wie Antioxidantien, beispielsweise Tocopherole oder Butylhydroxyanisol, oder Konservierungsmittel, wie p-Hydroxybenzoesäureester, können ebenfalls zur Zubereitung der gewünschten Formulierungen gegebenfalls erforderlich sein.

Zur Förderung der Penetration enthalten intravesikale Formulierungen vorzugsweise organische, gut verträgliche Lösungsmittel wie Ethanol, Methylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Oleylalkohol, Octanol, Linolsäure, Triacetin, Propylenglykol, Glycerin, Solketal oder Dimethylsulfoxid.

Die Herstellung, Abfüllung und die Verschließung der Präparate erfolgt unter den üblichen antimikrobiellen und aseptischen Bedingungen. Auch für topischen beziehungsweise transdermalen Einsatz erfolgt eine Abpackung möglichst in separaten Doseinheiten zur Erleichterung der Handhabung, auch hier wie bei parenteralen Formen gegebenenfalls aus Stabilitätsgründen durch separate Abpackung der Wirkstoffe beziehungsweise deren Kombinationen als Lyophilisat, gegebenenfalls mit festen Trägerstoffen, und den erforderlichen Lösungsmitteln etc.

Beispiel 1

Injektionslösung

50 mg Vinpocetin werden mit 750 mg NaCl in destilliertem Wasser gelöst, mit 1 N HCl auf pH 3,7 eingestellt und mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt und in 0,5 ml-Ampullen abgepackt.

Beispiel 2

Lösung zur topischen Applikation

Auf 590 mg Vinpocetin, 2 ml Isopropylmyristat und 10 ml Ethanol wird eine Lösung zur topischen Applikation bereitet und zu Doseinheiten von jeweils 2 ml abgepackt.

Die Wirksamkeit der Arzneimittel für die erfindungsgemäße Lehre wird durch folgende pharmakologischen Untersuchungen belegt:

Frisch bei der Operation entnommenes humanes Prostatagewebe wird in kleine Streifen geschnitten (ca. $3 \times 3 \times 6$ mm). Diese werden dann in ein Bad mit einer Nährlösung installiert, die das Überleben der Organstreifen gewährleistet. Durch ein Ankoppeln der Organstreifen an einen Meßfühler können Längen- und Kraftveränderungen des Organstreifens registriert werden und so Wirkungen von Medikamenten, die in die Organbad-Nährlösung gegeben werden, anhand der Längen- und Kraftveränderung (Zu- oder Abnahme) des Organstreifens untersucht werden. Zu Versuchsbeginn werden die Organstreifen mit einem hierzu geeigneten Standardmedikament (z. B. Carbachol) kontrahiert. Nach eingetretener Kontraktion der Organstreifen wird nun in ansteigender Dosierung (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} etc.

mol/l) ein Inhibitor einer spezifischen Phosphodiesterase in die Organbadlösung gegeben und die dadurch ausgelöste Relaxation gemessen. Die gewonnenen Ergebnisse sind auf den Gesamtorganismus im wesentlichen übertragbar, da humanes Gewebe verwandt wurde und die untersuchten Stoffwechselvorgänge im Gesamtorganismus schneller ablaufen und daher die Medikamente noch schneller wirken. In diesen Untersuchungen zeigten sich die Inhibitoren der PDE I, IV und V als am stärksten auf Prostatagewebe relaxierend wirksam.

Der Nachweis, ob eine Verbindung für den erfindungsgemäßen Zweck geeignet ist, d. h. ein Inhibitor der sPDE I, IV oder V ist, erfolgt nach bekannten Methoden, wie z. B. beschrieben von Galwan et al., Arch. Pharmacol. 1990, 342, 221–227 oder Nicholson, Br. J. Pharmacol. 1989, 79, 889–897, beispielsweise nach folgender allgemeiner Methode:

Frisches, intraoperativ gewonnenes Gewebe wird homogenisiert und dann ultrazentrifugiert. Anschließend wird der Überstand gefiltert, abpipettiert und chromatographiert. Die Bestimmung der sPDE erfolgt wie in M. Truss et al.: Urology 45(5): 893–901, 1995 beschrieben. Die Bestimmung der Radioaktivität erlaubt die Berechnung der Enzymaktivität in pmol/ml $\times$ min. Die Auftragung der Aktivitätskurve erlaubt die Identifikation von Fraktionen, bei denen die Phosphodiesteraseaktivität besonders hoch ist. Die Phosphodiesteraseaktivität eines jeden Peaks zeigt eine unterschiedliche Zusammensetzung bezüglich der Aktivität der verschiedenen Ansätze. Diese spezielle Zusammensetzung der Phosphodiesteraseaktivität läßt eine Zuordnung zu einer spezifischen Phosphodiesterase (sPDE) zu. Ein Inhibitor einer sPDE ist nun diejenige Substanz, deren Konzentration, die nötig ist, um 50% der Substrathydrolyse zu hemmen (IC_{50}), bei der betreffenden Peakfraktion, die die spezifische Phosphodiesterase enthält, um mindestens 20 mal kleiner ist als bei anderen Peakfraktionen. Dazu werden wiederum, wie oben beschrieben, Enzympräparationen hergestellt. Vor der Inkubation der Enzymsätze nach der Peakfraktionen wird aber nun die zu testende Verbindung zugesetzt. Die erneute Bestimmung und Auftragung der Enzymaktivität erlaubt dann gemäß der oben aufgeführten Definition die Identifikation einer Substanz als Inhibitor der spezifischen Phosphodiesterase.

Patentansprüche

1. Verwendung von Inhibitoren der Phosphodiesterase I, IV und V zur Prophylaxe und bei der Behandlung von Prostataerkrankungen, insbesondere der benignen Prostatahyperplasie, der sogenannten Urge-Symptomatik (Drangsymptomatik), der Pollakisurie (häufiges Wasserlassen), der Nykturie (nächtliches Wasserlassen), des abgeschwächten Harnstrahls, der Urge-Inkontinenz (Dranginkontinenz, unwillkürlicher Urinabgang), des Prostatismus und Instabilitäten der Harnblasenmuskulatur.

2. Verwendung von

- 2.1) Vinpocetin: Ethyl apovincamin-22-olat
- 2.2) Trifluoperazin: 10-[3-(4-Methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-t trifluormethylphenolnitrilazin
- 2.3) Phenoxybenzamin: N-Benzyl-N-(2-chloroethyl)-1-methyl-2-phenoxyethylamin
- 2.4) Imipramin: 3-(10,11-Dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-yl)-N,N-dimethylpropylamin
- 2.5) 8-Methoxymethyl-isobutylmethyl-xanthin
- 2.6) 2-O-propoxyphenyl-8-azapurin-6 (M&B

22

22948)
2.7) Zaprinast
2.8) Rolipram
2.9) Denbufyllin
2.10) RO 20-1724 5
2.11) Zardaverin
2.12) Etazolat
2.13) EMD 54622
2.14) ORG 30029
2.15) ICI 163197 10
2.16) Dipyridamol
2.17) Zaprinast
2.18) MY 5445
2.19) E 4021
2.20) E 4701 15
2.21) ER 21355
2.22) FPL- 55712
2.22) Quinazoline und ihre Trimethoxyderivate
2.23) Pyrazolopyrimidone
sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze 20
gemäß Anspruch 1.
3. Arzneimittel zur Prophylaxe und Behandlung
von Prostataerkrankungen, insbesondere der be-
nignen Prostatahyperplasie, der sogenannten Ur-
geSymptomatik (Drangsymptomatik), der Pollaki-
surie (häufiges Wasserlassen), der Nykturie (nächt-
liches Wasserlassen), des abgeschwächten Harn-
strahls, der UrgeInkontinenz (Dranginkontinenz,
unwillkürlicher Urinabgang), des Prostatismus und
Instabilitäten der Harnblasenmuskulatur, enthal-
tend Inhibitoren der Phosphodiesterase I, IV und V. 30
4. Arzneimittel gemäß Anspruch 3, enthaltend Vin-
pocetin, Trifluoperazin, Phenoxybenzamin, Imi-
pram in, 8-Methoxymethyl-isobutylmethyl-xanthin
und 2-O-propoxyphenyl-8-azapurin-6 (M&B 35
22948), Zaprinast, Rolipram, Denbufyllin, RO
20-1724, Zardaverin, Etazolat, EMD-54622, ORG
30029, ICI 163197, Dipyridamol, Zaprinast, MY
5445, E 4021, E 4701, ER 21355, FPL-55712, Quina-
zoline und ihre Trimethoxyderivate oder Pyrazolo- 40
pyrimidone.
5. Verwendung von Inhibitoren der Phosphodiester-
ase I, IV und V zur Herstellung von Arzneimitteln
zur Prophylaxe und Behandlung von Prostataer-
krankungen, insbesondere der benignen Prostatah- 45
yperplasie, der sogenannten UrgeSymptomatik
(Drangsymptomatik), der Pollakisurie (häufiges
Wasserlassen), der Nykturie (nächtliches Wasser-
lassen), des abgeschwächten Harnstrahls, der Urge-
Inkontinenz (Dranginkontinenz, unwillkürlicher 50
Urinabgang), des Prostatismus und Instabilitäten
der Harnblasenmuskulatur.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

55

60

65

Typisches Elutionsprofil der PDE-Isoformen der humanen Prostata nach Q-Sepharose Chromatographie

