



No. 08-032934- -00002-0000

Fecha: 2008-09-25 12:23:37 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 22

228

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 08 032.934

Asunto : Alcance a la oposición a la solicitud de patente de
Invención titulada "MÉTODOS PARA REALIZAR UNA
INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTANEA"

Solicitante : AVENTIS PHARMA S.A.

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 593 del 27 de junio de 2008

Yo, **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de mi firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** doy alcance a la oposición presentada ante esa Superintendencia dentro de los términos legales, en la tarde de ayer vía fax. Lo anterior con el objeto de allegar toda la documentación original, para que sea tenida en cuenta dentro del trámite de la solicitud de la referencia.

Aclaro que si bien la solicitud se presentó en calidad de Agente Oficioso el poder debidamente otorgado obra como anexo al escrito de oposición. Finalmente anexo colilla de recibido a satisfacción del fax en la que consta la presentación dentro del término de ley.

Cordial Saludo,

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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

SENDING REPORT

08-32934

Sep. 24 2008 07:35PM

YOUR LOGO : OPTIMUM TECHNOLOGIES
YOUR FAX NO. : +571-6 12 19 79

NO.	OTHER FACSIMILE	START TIME	USAGE TIME	MODE	PAGES	RESULT
01	3505220	Sep. 24 07:17PM	18'25	END	18	OK

TO TURN OFF REPORT, PRESS 'MENU' #26.
THEN SELECT OFF BY USING '+' OR '-'.
FOR FAX ADVANTAGE ASSISTANCE, PLEASE CALL 1-800-HELP-FAX (435-7329).

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

SOLICITUD
PUBLICADA

Numero del expediente: 08-32934
Solicitante: AVENTIS PHARMA S.A.
Apoderado: EMILIO FERRERO
Titulo de la nueva creacion o denominación del signo: MÉTODOS PARA REALIZAR UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTANEA
Gaceta: 593

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

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

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

Causal: Art. 14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN
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 demostrara en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____ Fecha _____

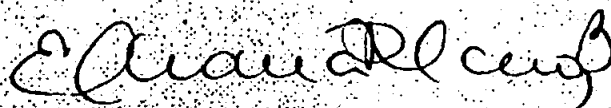
⑥ ANEXOS

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

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA:



C.C. 51.975.664

TP. 83823

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 08 032.934
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"MÉTODOS PARA REALIZAR UNA INTERVENCIÓN
CORONARIA PERCUTANEA"
Solicitante : AVENTIS PHARMA S.A.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 593 del 27 de junio de 2008

Yo, **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en calidad de Agente Oficioso 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 "MÉTODOS PARA REALIZAR UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTANEA", cuyo titular es **AVENTIS PHARMA S.A.** y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

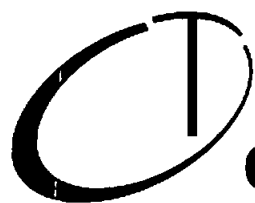
1. INTERÉS PARA ACTUAR

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 enoxaparina. 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 2 de abril de 2008, reivindicando prioridad bajo la solicitud US20050713329P del 2005-09-02; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 593 del 27 de junio de 2008, cuya publicación internacional corresponde a la WO2007026265 2007-03-08.

2.2. La solicitud colombiana 08 032.934 objeto de la presente oposición, se refiere a métodos para llevar a cabo una intervención coronaria percutánea en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por vía intravenosa un bolo que comprende una cantidad eficaz de enoxaparina sódica después de insertar la vaina y antes de la intervención coronaria percutánea. También se describen métodos para prevenir o tratar la trombosis, tales como episodios trombóticos, en



Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

una intervención coronaria percutánea en un paciente humano por tratamiento de dicho paciente con enoxaparina. Igualmente se refiere al uso de enoxaparina para fabricar un medicamento para llevar a cabo una intervención coronaria percutánea en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por vía intravenosa un bolo que comprende una cantidad eficaz de enoxaparina después de insertar la vaina y antes de la intervención coronaria percutánea; en el que la retirada de la vaina tiene lugar inmediatamente después de la intervención coronaria percutánea. Uso de la reivindicación 1, en el que la retirada de la vaina tiene lugar de 4 a 6 horas después de la intervención coronaria percutánea; que además comprende administrar un segundo bolo de enoxaparina durante la intervención coronaria percutánea; en el que la cantidad de enoxaparina en el segundo bolo es menor que la cantidad de enoxaparina inicialmente administrada y preferiblemente aproximadamente la mitad de la cantidad de enoxaparina administrada inicialmente; en el que la enoxaparina se administra en una cantidad tal que el paciente alcanza un nivel de anti-Xa de 0,5 a 1,8 UI/ml, más preferiblemente de 0,5 a 1,2 UI/ml; en el que la enoxaparina se administra en una cantidad suficiente para reducir el criterio principal de valoración de cualquier hemorragia comparado con un régimen de HNF ajustado por el TCA; en el que la enoxaparina se administra con una dosificación de 0,5 mg/kg.

- 2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al 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



Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

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:

- D1: US6380173 publicada el 30 de abril de 2002.-

2.5. Igualmente y aunque el uso no es patentable bajo la norma Colombiana, a partir del documento D1 se puede considerar que tampoco es novedoso, dado que dicho documento D1, particularmente en la descripción revela tipos de tratamiento a partir de una heparina de bajo peso molecular tal como la enoxaparina para tratar traumas del sistema nervioso central que incluye administrar una cantidad eficaz de de dicho activo. Como tal esta anterioridad D1, particularmente en las reivindicaciones revela un método para el tratamiento cráneo-espinal, o traumas relacionados con el sistema nervioso central en un mamífero, este método que consiste esencialmente en la administración a dicho mamífero una cantidad de enoxaparina. 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. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 08 032934 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.8.1. CARECE DE NOVEDAD: Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."* A la fecha de prioridad, 2 de septiembre de 2005 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, administrar a un paciente una cantidad eficaz de enoxaparina, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se



obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

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

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada **"MÉTODOS PARA REALIZAR UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCÚTANEA"**, cuyo titular es **AVENTIS PHARMA S.A.**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 593 del 27 de junio de 2008.

3. PRUEBAS

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

- D1: US6380173 publicada el 30 de abril de 2002.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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

5. ANEXOS

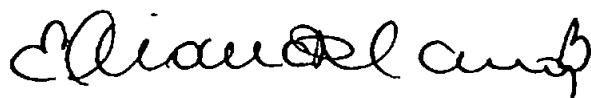
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de PROCAPS S.A.
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: US6380173 publicada el 30 de abril de 2002.

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **08 32934**, titulada "**MÉTODOS PARA REALIZAR UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTANEA**", cuyo titular es **AVENTIS PHARMA S.A.**, publicada en la gaceta No. 593 del 27 de Junio de 2008.

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 Septiembre de 2008.

PROCAPS S.A.

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

Acepto:

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



COMPARECENCIA PERSONAL Y AUTENTICACIÓN DE FIRMA
El Notario Treinta y Nueve (E) de Bogotá, da fe que el anterior
escrito dirigido a: Julien Intorese
fue presentado personalmente por: E. Piana Isaura
Moreno Bohorquez
quien exhibió la C.E. No. 51995004 de Bogotá
y T.P. No. 83823 CST y manifestó que la firma y huella que
aparecen en el presente documento son suyas, y que aceptó el
contenido del mismo.

Francisco Ulloa Riaño
FIRMA
24 SET. 2008
FRANCISCO ULLOA RIAÑO
NOTARIA 39 (E)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 76,235
FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-032934- -00002-0000

Fecha: 2008-09-25 12:23:37 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE CIVIL Evs. 378 FASENACIONAL
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 22

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81206506	26/08/2008	798,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	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. _____



***** Pag. 1
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
07*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

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

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

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

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



***** Pag. 2
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
07*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

***** 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.

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

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,229,071,000	*****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 correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente , quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la socieda todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente

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



***** Pag. 3
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
07*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

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

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

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

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

C E R T I F I C A

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

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

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

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

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

Suplentes

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

C E R T I F I C A

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

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



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
07*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS

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

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

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

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

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo,-----
y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----
3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, -----
obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y -----
Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organó Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder -----
general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN ----
MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO -----
CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que ----
representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de ----
naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria, tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y ----
presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar ----
pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, -----
tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que ----
cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir, renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de -----
conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, ----
transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales, cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin -----
representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ----
confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAKA TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO -----
CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN -----

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



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
07*****

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

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

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 19 de Marzo de 2008.

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

RECIBIDO LA 19 DE MARZO DE 2008

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

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

mkayson

ANEXO 1



US006380173B1

(12) **United States Patent**
Stutzmann et al.

(10) **Patent No.:** **US 6,380,173 B1**
(45) **Date of Patent:** **Apr. 30, 2002**

(54) **USE OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT
HEPARINS FOR THE PREVENTION AND
TREATMENT OF TRAUMA OF THE
CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

(75) **Inventors:** Jean-Marie Stutzmann, Villecresnes;
André Uzan; Florence Wahl, both of
Paris, all of (FR)

(73) **Assignee:** Aventis Pharma S.A., Cedex (FR)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** 09/448,244

(22) **Filed:** Nov. 24, 1999

Related U.S. Application Data

(63) **Continuation of application No. PCT/FR98/01034, filed on
May 25, 1998.**

(30) **Foreign Application Priority Data**

May 25, 1997 (FR) 97 06550

(51) **Int. Cl.⁷** A61K 31/715; A01N 43/04

(52) **U.S. Cl.** 514/56

(58) **Field of Search** 514/56

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,605,891 A * 2/1997 Prino et al. 514/56

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP	0 101 141	2/1994
EP	0 582 330	2/1994
EP	0 287 477	10/1998
WO	92 11294	7/1992

OTHER PUBLICATIONS

Gorio et al., Glycosaminoglycans in nerve injury: II. Effects on transganglionic degeneration and on the expression of neurotrophic factors., J. Neuroscience Research 1996, 46/S, 572-580.

Eckenstein et al., Acidic and basic fibroblast growth factors in the nervous system: Distribution and differential alteration of levels after injury of central versus peripheral nerve. J. Neuroscience. 1991, 11/2, 412-419.

Green et al., Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low molecular weight heparin., Annals of Internal Medicine. 113(8):571-574 (Oct. 15, 1990).

Kay et al., Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke., New England J. of Med. 1995, 333/8 1588-1593.

* cited by examiner

Primary Examiner—Shep K. Rose

Assistant Examiner—Donna Jagoe

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Irving Newman

(57) **ABSTRACT**

Trauma of the central nervous system is prevented and treated by administering an effective amount of a low molecular weight heparin.

12 Claims, No Drawings

US 6,380,173 B1

1

USE OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF TRAUMA OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

This application is a continuation of international application No. PCT/FR98/01034, filed May 25, 1998.

The present invention relates to the use of low-molecular-weight heparins for the prevention and treatment of trauma of the central nervous system and in particular of spinal, cranial or craniospinal trauma.

The invention also relates to the use of low-molecular-weight heparins for the preparation of a medicament for the prevention and treatment of trauma of the central nervous system and in particular of spinal, cranial or craniospinal trauma.

Standard heparin is a sulphated polysaccharide having an average molecular weight of 12,000–15,000 daltons which is isolated from bovine, ovine and porcine intestinal mucous membranes. Heparin is clinically used for the prevention and treatment of thromboembolic disorders but sometimes causes haemorrhages.

Over the past ten years, heparin has been gradually replaced by low-molecular-weight heparins which no longer exhibit or which exhibit to a lesser degree the disadvantage of causing bleeding and which now require only one injection per day instead of 2 to 3 injections per day for standard heparin. These low-molecular-weight heparins are prepared in particular by fractionation, controlled depolymerization of heparin or by chemical synthesis. They have an anti-Xa activity/anti-IIa activity ratio greater than 2.

It has now been found that low-molecular-weight heparins reduce the size of the trauma of the central nervous system and in particular of spinal, cranial or craniospinal trauma.

Traumas of the central nervous system (SNC trauma or neurotrauma) relate to trauma of the brain (cerebral trauma) and traumas of the spinal cord (medullary trauma). They are the consequence of a shock at the level of the central nervous system (car, motorbike, skiing or swimming-pool accident and the like) which is often but not always accompanied by fractures. The consequences of these traumas are neurological disorders such as epilepsy, impairment of consciousness, motor problems, amnesia, aggressiveness and psychoaffective deficiency.

According to the invention, a low-molecular-weight heparin having an average molecular weight of between 1000 and 10,000 daltons, in particular between 1500 and 6000 daltons, and in particular between 4000 and 5000 daltons is preferably used.

They can be prepared by various processes from heparin: fractionation by means of solvents (FR 2,440,376, U.S. Pat. No. 4,692,435),

fractionation on an anionic resin (FR 2,453,875),

gel filtration (BARROWCLIFFE, *Thromb. Res.* 12, 27–36 (1977),

affinity chromatography (U.S. Pat. No. 4,401,758),

depolymerization controlled by means of a chemical agent: nitrous acid (EP 14184, EP 37319, EP 76279, EP 623629, FR 2,503,714, U.S. Pat. No. 4,804,652; WO 813276), γ -elimination from a heparin ester (EP 40144, U.S. Pat. No. 5,389,618), periodate (EP 287477), sodium borohydride (EP 347588, EP 380943), ascorbic acid (U.S. Pat. No. 4,533,549), hydrogen peroxide (U.S. Pat. No. 4,629,699, U.S. Pat. No. 4,791,195), quaternary ammonium hydroxide from a quaternary

2

ammonium salt of heparin (U.S. Pat. No. 4,981,955), alkali metal hydroxide (EP 380943, EP 347588) or by an enzymatic route (EP 64452, U.S. Pat. No. 4,396,762, EP 244235, EP 244236; U.S. Pat. No. 4,826,827; U.S. Pat. No. 3,766,167); by means of irradiation (EP 269981).

Some can also be prepared by chemical synthesis (U.S. Pat. No. 4,801,583, U.S. Pat. No. 4,818,816, EP 165134, EP 84999, FR 2,535,306).

Among these low-molecular-weight heparins, there may be mentioned more particularly enoxaparin (INN) marketed by RHONE-POULENC RORER, nadroparin (INN) marketed by SANOFI, parnaparin (INN) marketed by OPOCRIN-ALFA, reviparin (INN) marketed by KNOLL, dalteparin (INN) marketed by KABI PHARMACIA, tinzaparin (INN) marketed by NOVO NORDISK, danaparoid (INN) marketed by ORGANON, ardeparin (INN) developed by WYETH AYERST, certoparin (INN) marketed by SANDOZ and products under study such as CY222 from SANOFI-CHOAY (*Thromb. Haemostasis*, 58 (1), 553 (1987)), SR90107/ORG31540 from SANOFI-ORGANON (*Thrombosis and Haemostasis*, 74, 1468–1473 (1995)).

Preferably, the low-molecular-weight heparins consist of oligosaccharides having a 2-O-sulpho-4-enopyranosuronic acid at one of their ends.

A particularly advantageous low-molecular-weight heparin is obtained by depolymerization of a heparin ester by means of a base such as sodium hydroxide.

The effect of low-molecular-weight heparins on trauma of the central nervous system is demonstrated in rats on trauma induced according to the following technique: male Sprague-Dawley rats (Charles River France) weighing 280–300 g (13 for the control group and 13 for the treated group) are anesthetized with halothane (1.5%) in an N_2O/O_2 (70/30) mixture and placed in a stereotaxic frame. The epicranium is incised and a hole is made by means of a toothed drill at the level of the right parietal cortex (coordinates: 3.5 mm before, 6 mm above the interaural line). A polyethylene tube with an internal diameter of 3 mm is placed on the dura mater, fixed in the cranial cavity with dental cement and connected to a solenoid valve (Danfoss Evis 24 V, 15 W). The dura mater is kept intact. The valve is connected to a HPLC pump (Walters 590). The system is filled with sterile water and when the pump has reached a pressure of 3.8 to 4 bar, the fluid impact of moderate severity (1.6–1.8 bar) is induced by a brief opening (20 ms) of the valve. The tube is then withdrawn, the incision sutured and the animals are returned to their cage in a room heated to 26–28°C.

The low-molecular-weight heparins dissolved in a saline solution (0.9% NaCl) are administered in the following manner:

2 hours after the lesion: 0.5 mg/kg/5 ml IV bolus,

2 hours 15 minutes after the lesion: 1 mg/kg/5 ml SC,

6 hours after the lesion: 1 mg/kg/5 ml SC,

24 hours after the lesion: 1 mg/kg/5 ml SC and

30 hours after the lesion: 1 mg/kg/5 ml SC.

5 ml/kg of a saline solution (0.9% NaCl) are administered to the control group under the same conditions.

The animals are sacrificed one week after the trauma and the size of the trauma is evaluated histologically. Coronal sections are stained with a haematoxylin/eosin mixture and the surface areas of the trauma are measured with an image analyser.

In this test, the low-molecular-weight heparins reduce the size of the cerebral trauma by at least 40%.

US 6,380,173 B1

3

Enoxaparin (LOVENOX®) reduces the size of the cerebral trauma by 50%.

The medicaments consist of a salt (preferably sodium or calcium) of a low-molecular-weight heparin in the form of a composition in which it is combined with any other pharmaceutically compatible product which may be inert or physiologically active. The medicaments according to the invention may be used by the intravenous, subcutaneous, oral, rectal, topical or pulmonary (inhalation) route.

Sterile compositions for intravenous or subcutaneous administration are generally aqueous solutions.

These compositions may also contain adjuvants, in particular wetting, isotonicizing, emulsifying, dispersing and stabilizing agents. The sterilization can be carried out in several ways, for example by aseptizing filtration, by incorporating sterilizing agents into the composition, by irradiation. They may also be prepared in the form of sterile solid compositions which may be dissolved at the time of use in sterile water or any other injectable sterile medium.

As solid compositions for oral administration, there may be used tablets, pills, powders (gelatine capsules, cachets) or granules. In these compositions, the active ingredient is mixed with one or more inert diluents such as starch, cellulose, sucrose, lactose or silica, under an argon stream. These compositions may also comprise substances other than diluents, for example one or more lubricants such as magnesium stearate or talc, an agent promoting oral absorption, a colorant, a coating (sugar-coated tablets) or a glaze.

As liquid compositions for oral administration, there may be used pharmaceutically acceptable solutions, suspensions, emulsions, syrups and elixirs containing inert diluents such as water, ethanol, glycerol, vegetable oils or paraffin oil. These compositions may comprise substances other than diluents, for example wetting, sweetening, thickening, flavouring or stabilizing products.

The compositions for rectal administration are suppositories or rectal capsules which contain, in addition to the active ingredient, excipients such as cocoa butter, semisynthetic glycerides or polyethylene glycols.

The compositions for topical administration may be, for example, creams, lotions, collyria, collutoria, nasal drops or aerosols.

The doses depend on the desired effect, the duration of treatment and the route of administration used; they are

4

generally between 0.2 mg and 4 mg per kg per day by the subcutaneous route, that is to say 14 to 280 mg per day for an adult.

In general, the doctor will determine the appropriate dosage according to the age, weight and any other factors specific to the subject to be treated.

What is claimed is:

1. A method for the prophylaxis or treatment of craniospinal, spinal or cerebral swelling or trauma of the central nervous system in a mammal in need thereof, this method consisting essentially of administering to said mammal low molecular weight heparin having an average molecular weight of between 1,000 and 10,000 Daltons.

2. The method of claim 1, wherein said trauma of the central nervous system is spinal trauma.

3. The method of claim 1, wherein said trauma of the central nervous system is cranial trauma.

4. The method of claim 1, wherein said trauma of the central nervous system is craniospinal trauma.

5. The method of claim 1, wherein said low-molecular-weight heparin has an average molecular weight of between 1500 and 6000 daltons.

6. The method of claim 5, wherein said low-molecular-weight heparin has an average molecular weight of between 4000 and 5000 daltons.

7. The method of claim 1, wherein said low-molecular-weight heparin comprises oligosaccharides having a 2-O-sulpho-4-enopyranosuronic acid at one of their ends.

8. The method of claim 1, wherein said low-molecular-weight heparin is obtained by depolymerization of a heparin ester by means of a base.

9. The method of claim 1 wherein said trauma of the central nervous system is cerebral trauma.

10. The method of claim 1 wherein said trauma of the central nervous system is medullary trauma.

11. The method of claim 9 wherein said cerebral trauma is reduced by at least 40%.

12. The method of claim 1 wherein said low-molecular-weight heparin is selected from a group consisting of enoxaparin, nadroparin, pamaparin, reviparin, dalteparin, tinzaparin, danaparoid, ardeparin, certoparin, CY222 and SR90107.

* * * * *

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 08 032.934
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"MÉTODOS PARA REALIZAR UNA INTERVENCIÓN
CORONARIA PERCUTANEA"
Solicitante : AVENTIS PHARMA S.A.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 593 del 27 de junio de 2008

Yo, **ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en calidad de Agente Oficioso 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 "MÉTODOS PARA REALIZAR UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCÚTANEA", cuyo titular es **AVENTIS PHARMA S.A.** y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

22

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 enoxaparina. 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 2 de abril de 2008, reivindicando prioridad bajo la solicitud US20050713329P del 2005-09-02; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 593 del 27 de junio de 2008, cuya publicación internacional corresponde a la WO2007028265 2007-03-08.

2.2. La solicitud colombiana 08 032.934 objeto de la presente oposición, se refiere a métodos para llevar a cabo una intervención coronaria percutánea en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por vía intravenosa un bolo que comprende una cantidad eficaz de enoxaparina sódica después de insertar la vaina y antes de la intervención coronaria percutánea. También se describen métodos para prevenir o tratar la trombosis, tales como episodios trombóticos, en

una intervención coronaria percutánea en un paciente humano por tratamiento de dicho paciente con enoxaparina. Igualmente se refiere al uso de enoxaparina para fabricar un medicamento para llevar a cabo una intervención coronaria percutánea en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por vía intravenosa un bolo que comprende una cantidad eficaz de enoxaparina después de insertar la vaina y antes de la intervención coronaria percutánea; en el que la retirada de la vaina tiene lugar inmediatamente después de la intervención coronaria percutánea. Uso de la reivindicación 1, en el que la retirada de la vaina tiene lugar de 4 a 6 horas después de la intervención coronaria percutánea; que además comprende administrar un segundo bolo de enoxaparina durante la intervención coronaria percutánea; en el que la cantidad de enoxaparina en el segundo bolo es menor que la cantidad de enoxaparina inicialmente administrada y preferiblemente aproximadamente la mitad de la cantidad de enoxaparina administrada inicialmente; en el que la enoxaparina se administra en una cantidad tal que el paciente alcanza un nivel de anti-Xa de 0.5 a 1,8 UI/ml, más preferiblemente de 0,5 a 1,2 UI/ml; en el que la enoxaparina se administra en una cantidad suficiente para reducir el criterio principal de valoración de cualquier hemorragia comparado con un regimen de HNF ajustado por el TCA; en el que la enoxaparina se administra con una dosificación de 0,5 mg/kg.

- 2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al 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:

- D1: US6380173 publicada el 30 de abril de 2002.

2.5. Igualmente y aunque el uso no es patentable bajo la norma Colombiana, a partir del documento D1 se puede considerar que tampoco es novedoso, dado que dicho documento D1, particularmente en la descripción revela tipos de tratamiento a partir de una heparina de bajo peso molecular tal como la enoxaparina para tratar traumas del sistema nervioso central que incluye administrar una cantidad eficaz de de dicho activo. Como tal esta anterioridad D1, particularmente en las reivindicaciones revela un método para el tratamiento cráneo-espinal, o traumas relacionados con el sistema nervioso central en un mamífero, este método que consiste esencialmente en la administración a dicho mamífero una cantidad de enoxaparina. 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. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 08 032934 no puede pretender un monopolio por parente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.8.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 2 de septiembre de 2005 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, administrar a un paciente una cantidad eficaz de enoxaparina, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se

obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

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

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada **"MÉTODOS PARA REALIZAR UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCÚTANEA"**, cuyo titular es **AVENTIS PHARMA S.A.**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 593 del 27 de junio de 2008.

3. PRUEBAS

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

- D1: US6380173 publicada el 30 de abril de 2002.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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

5. ANEXOS

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

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de PROCAPS S.A.
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: US6380173 publicada el 30 de abril de 2002.

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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