



No. 08-067107-00003-0000

Fecha: 2010-02-25 16:55:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVIER Folios: 29

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICION A

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

②

Número del expediente: **08 067107**

Solicitante: **WORLD-TRADE-IMPORT-EXPORT WTE, A.G.**

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Apoderado: **DELIA MARIA RODRIGUEZ D' ALEMAN**

Título de la nueva creación o denominación: **COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN SUSTANCIAS CALCIO ANTAGONISTAS COMBINADAS CON ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS PARA USO EN HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA Y LA PREVENCIÓN DE VENTOS VASCULARES DE ORIGEN CRÓNICO**

Gaceta: **610**

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR

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

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.

Signó 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 GILLO ANGELA PENA RODRIGUEZ

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 067107

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE
COMPRENDEN SUSTANCIAS CALCIO ANTAGONISTAS
COMBINADAS CON ANTIAGREGANTES
PLAQUETARIOS PARA USO EN HIPERTENSION
ARTERIAL SISTEMICA Y LA PREVENCIÓN DE
EVENTOS VASCULARES DE ORIGEN ISQUEMICO."

Solicitante : WORLD-TRADE-IMPORT-EXPORT WHE, A.G.

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 610 del 30 de noviembre 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 "COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE

COMPREDEN SUSTANCIAS CALCIO ANTAGONISTAS COMBINADAS CON ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS PARA USO EN HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA Y LA PREVENCIÓN DE EVENTOS VASCULARES DE ORIGEN ISQUEMICO.”, cuyo titular es WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT WTIE, A.G., 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 **BESILATO DE AMLODIPINO y ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**. 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 01 de julio de 2008 reivindicando prioridad bajo la solicitud MX2005PA14087 del 2005-12-20; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 610 del 30 de



Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

noviembre de 2009, cuya publicación internacional corresponde a la WO2007073132 del 28/06/2007.

2.2. La solicitud colombiana 08 067107 objeto de la presente oposición, se refiere a composición formada por una sustancia hipotensora calcio antagonista en combinación con un agente antiagregante plaquetario. La composición se caracteriza en que dicha combinación o asociación consiste de una sustancia seleccionada antagonista de los canales de calcio conocida como besilato de amlodipino y un agente antiagregante plaquetario conocido como ácido acetilsalicílico; los cuales originan un producto con efecto sinérgico para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica y previene el riesgo de eventos vasculares de origen isquémico, con menores efectos secundarios.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que la reivindicación 11 también se refiere a un uso y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante el 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: US2003099724 publicada el 29 de abril de 2003.

2.5. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción revela unas composiciones útiles para la prevención de la retinopatía diabética que incluyen al menos dos compuestos terapéuticos seleccionados entre los grupos siguientes: una fuente de magnesio, un vasodilatador, aminoguanidina, un agente antiinflamatorio y un antioxidante (reivindicación 1, de D1). Así mismo en la reivindicación 10 de dicho documento D1 se recoge en concreto la combinación de un vasodilatador con un agente antiinflamatorio. Entre los agentes vasodilatadores figura el besilato de amlodipino (reivindicación 18, de D1) y entre los antiinflamatorios se encuentra el ácido acetil salicílico (reivindicación 21). En los párrafos 0047 y 0048 del mismo documento D1 se detalla que en estos compuestos la aspirina está presente en una cantidad efectiva para prevenir la agregación plaquetaria (20-650 mg/día). Así mismo en D1, se indica que la dosis preferida de besilato de amlodipino en la composición es de 0,4-10 mg/día (párrafo 0040). Una realización preferida de la invención según D1, incluye besilato de amlodipina, ácido acetil salicílico, carbonato magnésico, aminoguanidina y vitamina C como antioxidante (párrafo 0028 en 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 67107 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con 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, 20 de diciembre de 2005 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1", una composición farmacéutica que comprende una sustancia calcio antagonista y un antiagregante plaquetario para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica y el riesgo de eventos vasculares de origen isquémico. La reivindicación 2 se refiere en concreto a una combinación de amlodipino y ácido acetil salicílico, sobre la 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, en el apartado 11 del capítulo reivindicatorio se reclama el uso y este no es aplicable industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a



Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos, no cumple 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 los tres requisitos de patentabilidad.

Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada **"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN SUSTANCIAS CALCIO ANTAGONISTAS COMBINADAS CON ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS PARA USO EN HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA Y LA PREVENCIÓN DE EVENTOS VASCULARES DE ORIGEN ISQUEMICO."**, cuyo titular es WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT WTIE, A.G., solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 610 del 30 de noviembre de 2009.

3. PRUEBAS

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



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

- D1: US2003099724 publicada el 29 de abril de 2003.

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:

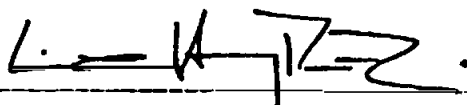
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de PROCAPS S.A.
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: US2003099724 publicada el 29 de abril de 2003.

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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176099-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 15,564
FECHA : FEBRERO 25 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-067107- -00003-0000

Fecha: 2010-02-25 16:55:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 29

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	53391951	25/01/2010	1,770,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENESTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	42,000.00
		TOTAL :	\$ 42,000.00

SON: CUARENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 94.422
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-067107-00003-0000

Fecha: 2010-02-25 16:55:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 29

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
LAB. PROCAPS	RECIBO DE CAJA			56597	31/07/2009	540,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		95 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	253,000.00
		TOTAL 1	253,000.00

SON: OCHOCIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

Handwritten signature and date: enero 5/10

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXCEDENTE No. _____



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **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 067107, titulada **"COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN SUSTANCIAS CALCIO ANTAGONISTAS COMBINADAS CON ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS PARA USO EN HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA Y LA PREVENCIÓN DE EVENTOS VASCULARES DE ORIGEN ISQUEMICO"**, cuyo titular es **WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG.**, publicada en la gaceta No. 610 del 30 de noviembre de 2010.

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 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 17 días del mes de febrero de 2010.

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:

WALTER TASTANA TATERANA

Identificado con: 16 21 723 de PALEIRA

Quien declara que su contenido es cierto y que la firma puesta en

él es suya.

19 FEB. 2010 FIRMA

NOTARIO TERCERO DE BARRANQUILLA

PUERTA DEL
COMERCENTE



[Handwritten signature]





***** Pag. 1
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
12*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5

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

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaría 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:

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



***** Pag. 2
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
12*****

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5

PROCAPS S.A.

SIGLAS PROCAPS

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

Dirección 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 2023.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a) La fabricación, importación y comercialización de alimentos procesados y suplementos dietarios. b) La fabricación 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 químicas, farmacéuticas, alimenticias y cosméticas, para uso y consumo humano y veterinario. c) La investigación, desarrollo y fabricación de toda clase de productos y sustancias químicas, farmacéuticas, alimenticias y cosméticas 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 fabricación de sustancias químicas, farmacéuticas, alimenticias y cosméticas, así como la comercialización interna y externa de los productos terminados. e) La compra, venta, importación, exportación y distribución de toda clase de elementos instrumentales y equipos médicos, quirúrgicos, odontológicos y hospitalarios para la salud humana y animal. f) La compra, venta, exportación, fabricación, importación, distribución 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 jurídicas, nacionales y extranjeras en la realización de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmacéutica 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 asesorías y consultoría en las áreas administrativas,

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

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

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., así como los de publicidad y promocion de productos quimicos, alimenticios, cosmeticos y 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	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 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 transaccion. 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.

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



***** Pag. 3
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
12*****

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5

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 sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultadas 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

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

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

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 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
------------------------------	--------------------



***** Pag. 4
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
12*****

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5

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 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

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

PROCAPS S.A.-----
NIT: 1890.106.527-5.

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. 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	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal. Duarte Diaz David	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 2ª 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 condición de Presidente y -----
Representante Legal 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

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



***** Pag. 5
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
12*****

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5

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 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 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 representación de PROCAPS 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 representación 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: 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

***** 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.

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 condicion 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 -----
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. l. g. s. o. n.



US 20030099724A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**

Turner et al.

(10) Pub. No.: **US 2003/0099724 A1**

(43) Pub. Date: **May 29, 2003**

(54) **COMPOUNDS FOR PREVENTION OF
DIABETIC RETINOPATHY**

(22) Filed: **Nov. 16, 2001**

Publication Classification

(76) Inventors: **Oliver E. Turner, Chesterfield, VA**
(US); **John J. Abbott, Pittsburgh, PA**
(US); **David H. Kinder, Elida, OH**
(US)

(51) Int. Cl.⁷ **A61K 33/14; A61K 31/155**

(52) U.S. Cl. **424/682; 514/634**

Correspondence Address:

PIETRAGALLO, BOSICK & GORDON
ONE OXFORD CENTRE, 38TH FLOOR
301 GRANT STREET
PITTSBURGH, PA 15219-6404 (US)

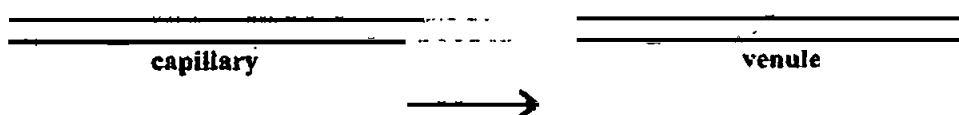
(57) **ABSTRACT**

Compounds for the prevention and retardation of diabetic retinopathy, and the loss of visual acuity and blindness that can be caused by diabetic retinopathy. The compounds may include a magnesium salt, a vasodilator, aminoguanidine, an anti-inflammatory agent, and an antioxidant.

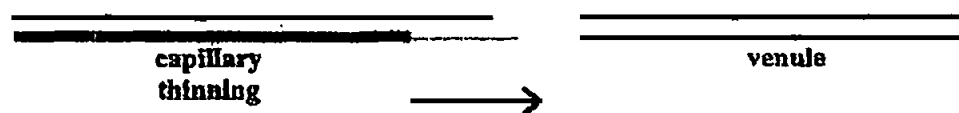
(21) Appl. No.: **09/998,574**

FIG. 1

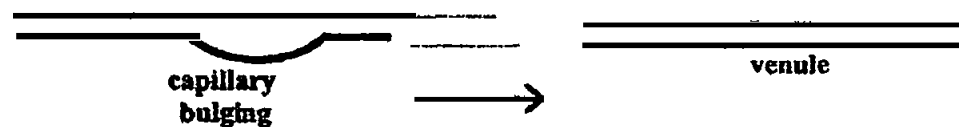
1. Normal Retinal Capillary



2. Early Retinal Capillary Vasculitis



3. Bulging of Retinal Capillary Endothelium



4. Formation of Retinal Capillary Micro-Aneurysm

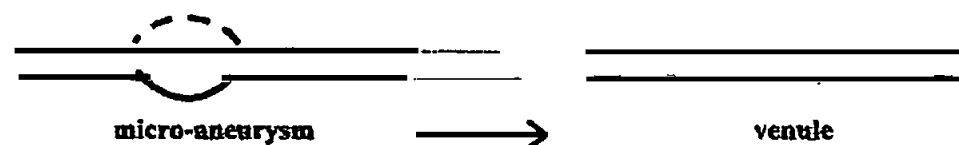
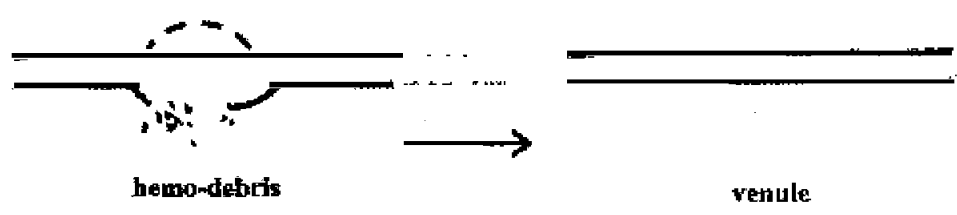
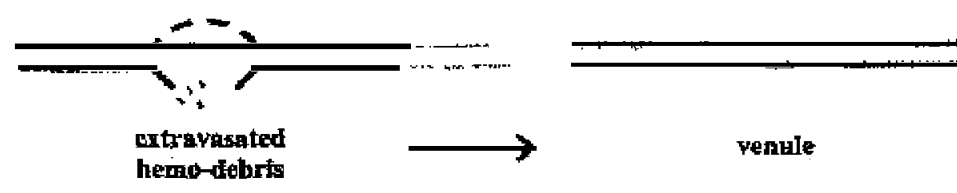


FIG. 1 (continued)

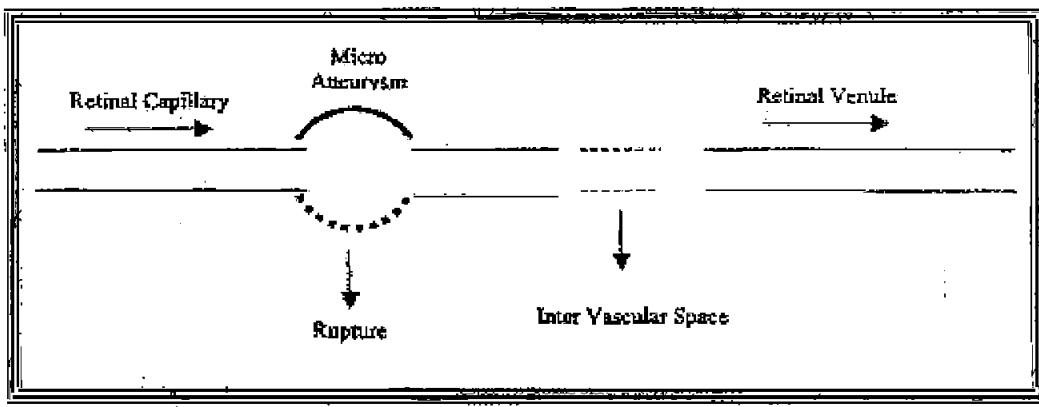
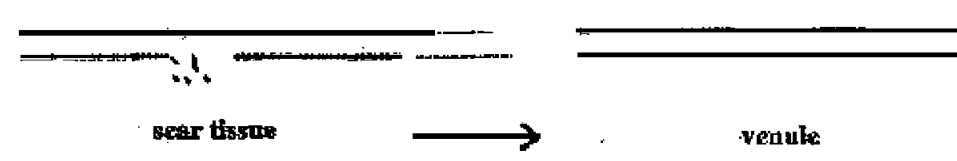
5. Eventual Rupture of Retinal Capillary Micro-Aneurysm



6. Phagocytosis [repair process] of extravasated "hemo-debris" into retinal membrane



7. Completed repair process of aneurysm. "hemo-debris" in retina from ruptured retinal capillary



COMPOUNDS FOR PREVENTION OF DIABETIC RETINOPATHY

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] Not applicable.

FEDERALLY SPONSORED RESEARCH OR DEVELOPMENT

[0002] Not applicable.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] The present invention pertains to compounds for the prevention and retardation of diabetic retinopathy, and the loss of visual acuity and blindness that can be caused by diabetic retinopathy. More particularly, the present invention pertains to compounds comprised of a magnesium salt, a vasodilator, aminoguanidine, an anti-inflammatory agent, and an antioxidant.

[0004] Global statistics indicate that diabetes and diabetic complications affect significant numbers of the population worldwide. The following tables illustrate the significant effects on the population:

TABLE 1

GLOBAL STATISTICS: 1996 POPULATION, DIABETES 30 LARGEST GLOBAL COUNTRIES			
Number	Country	Population 1996	Diabetic's %
1.	China	1,179,630,000	58,961,150
2.	India	874,850,000	43,692,500
3.	United States	256,430,000	12,831,000
4.	Indonesia	186,180,000	9,309,000
5.	Brazil	159,630,000	7,981,000
6.	Russia	150,500,000	7,525,000
7.	Japan	124,710,000	6,224,500
8.	Pakistan	123,492,000	6,174,500
9.	Bangladesh	120,850,000	6,042,500
10.	Nigeria	91,700,000	4,505,000
11.	Mexico	86,170,000	4,308,500
12.	Germany	80,590,000	4,029,500
13.	Vietnam	69,650,000	3,482,500
14.	Philippines	65,500,000	3,275,000
15.	Iran	60,500,000	3,025,000
16.	Turkey	58,600,000	2,931,000
17.	Thailand	58,030,000	2,901,500
18.	United Kingdom	52,890,000	2,894,500
19.	France	57,570,000	2,878,500
20.	Egypt	57,050,000	2,852,500
21.	Italy	56,550,000	2,827,500
22.	Ukraine	51,990,000	2,594,500
23.	Ethiopia	51,715,000	2,585,750
24.	S. Korea	43,660,000	2,183,000
25.	Morocco	43,070,000	2,153,500
26.	Zaire	39,750,000	1,987,500
27.	Spain	39,156,000	1,957,800
28.	Poland	38,330,000	1,916,500
29.	Colombia	34,640,000	1,732,000
30.	S. Africa	33,017,000	1,650,000
TOTALS 30 Countries		4,349,808,000	217,480,030

[0005] The population statistics for the 30 largest countries in 1996 are provided by the permission of the Rand McNally Company in Chicago, Ill.

TABLE 2

A. U.S.A.:	
1999 Population	272,000,000 [Million]
5.9% Diabetes	16,048,000
Estimated Type I 10%/Insulin Dependent	16,048,000
Estimated Type II 90%/Non Insulin Dependent	14,443,000
B. Global:	
1999 Population	6,200,000,000 [Billion]
4.35% Diabetes	267,700,000
Estimated Type I 10%/Insulin Dependent	26,970,000
Estimated Type II 90%/Non Insulin Dependent	242,730,000

[0006] Review of medical literature reveals a variable incidence of diabetic retinopathy in group studies. Incidences are reportedly progressive over 5-10-15-20 years from time of clinical diagnosis. In general, a review of the medical literature suggests a 90% incidence of diabetic retinopathy over fifteen years of diabetic treatment. Using these estimates, the following tables illustrate the future significance in the U.S. and worldwide.

TABLE 3

A. U.S.A.			
USA-Incidence of Diabetic Retinopathy			
1999	Population		272,000,000
1999	Diabetics	5.9%	16,000,000
1999	Retinopathy	90%	14,400,000 [15 years]
Chronological Progression			
	5 Years	33.33%	4,795,200
	10 Years	66.66%	9,590,400
	15 Years	100%	14,400,000
U.S.A.-Future Incidence of Diabetic Retinopathy 1999 Through 2020			
	1999	2010	2020
Population	272,000,000	300,000,000	324,500,000
Diabetics	16,000,000	17,700,000	19,145,500
Retinopathy	14,400,000	15,930,000	17,230,950
5%	720,000	796,500	861,547
Totally Blind			
B. Global			
Global-Incidence of Diabetic Retinopathy			
1999	Population		6,200,000,000
1999	Diabetics	4.35%	269,700,000
1999	Retinopathy	90%	242,730,000
Potential Chronological Progression			
	5 Years	33.33%	80,825,000
	10 Years	66.66%	161,658,180
	15 Years	100%	242,730,000

TABLE 3-continued

Global Future Incidence of Diabetic Retinopathy 1999 Through 2020			
	1999	2010	2020
Population	6,200,000,000	10,000,000,000	12,000,000,000
Diabetics [4.5%]	272,000,000	435,000,000	522,000,000
Retino- pathy 90%	244,800,000	391,500,000	469,800,000
5%	13,240,000	19,575,000	23,490,000
Totally Blind			

[0007]

TABLE 4

FUTURE ESTIMATES OF POPULATION AND DIABETICS			
USA	1999	2010	2020
Population	272,000,000	300,000,000	324,500,000
Diabetics	16,000,000	17,700,000	19,145,500
Note: 5.9% Diabetics/Factor 1:17			
Global	1999	2010	2020
Population	6,200,000,000	10,000,000,000	12,000,000,000
Diabetics	289,700,000	435,000,000	522,000,000
Note: 4.35% Diabetics/Factor 1:23			

[0008] Future estimates for USA based on recent projections of U.S. Census Bureau and present percentages of diabetics in population.

USA	Diabetics	5.9% of Population
Global	Diabetics	4.35% of Population

[0009] There are numerous complications associated with the disease diabetes mellitus, which shall hereinafter be referred to as "diabetes." One such complication is diabetic retinopathy, which is also known as diabetic retinitis or diabetic retinosis. The research efforts of the inventors of the present invention have been directed at prevention of diabetic retinopathy and blindness.

[0010] As a result of such research, the inventors recognize that the common retinal pathologic states associated with diabetic retinopathy include non-proliferative and proliferative types of diabetic retinopathy, macular degeneration, retinal detachment, retinitis pigmentosa, vascular changes, emboli, thrombosis, hemorrhage, and hypertensive retinopathy.

[0011] The chronological progression of diabetic retinopathy is generally as follows:

0-5 Years	Early signs of retinopathy-possible early changes detected in retinal capillaries, thickening or exsanguis.
-----------	---

-continued

5-10 Years	Early to moderate signs-minimal to moderate changes in retinal capillaries established by ophthalmoscope and fluorescing angiographies.
10-15 Years	Moderate to severe signs-moderate to severe changes in retinal capillaries, e.g. micro aneurysms, retinal hemorrhage, scarring, etc.
15-20 Years	Advanced severe signs-advanced changes in retinal capillaries, hemorrhage, scarring with progressive loss of vision and eventual blindness.

[0012] While some clinicians believe that diabetic retinopathy may progress more rapidly in Type I diabetics (insulin dependent patients), e.g., in 5-10 years, diabetic retinopathy occurs both in insulin dependent diabetics and non-insulin dependent diabetics, which suggests that insulin as such is not a main factor in the etiology. Accordingly, an annual eye examination with an ophthalmoscope and retinal angiography is key to the diagnosis of the progression of diabetic retinopathy.

[0013] The physiological progression of diabetic retinopathy can be described as "primary systemic vascular pathology," which occurs in the arteries, arterioles, capillaries, veins and venules of the human body. The primary pathogenesis of diabetic retinopathy occurs in the retinal network of capillaries—a pathologic vasculopathy of the endothelium lining. In brief, the retina is the light sensitive membrane on the back surface of the eye. The optic nerve extends from the brain to the center of the retina and branches out peripherally. The center area of the retina is called the macula where the sharpest visual images are recorded. The retinal artery, arterioles and capillaries circulate out into the retina to provide a rich vascular supply, and especially oxygen, to the retinal membrane. Retinal survival and tissue maintenance depends on rich capillary vascularity and on oxygen availability. During primary systemic vascular pathology, there may be capillary endothelial thickening, capillary endothelial plaques, micro aneurysms in the capillary, with attendant hemorrhage, impaired phagocytosis, or endo-toxic effects on capillary endothelium.

[0014] There are multiple patho-physiologic factors that can contribute to the progression of diabetic retinopathy, including physiological, pathological, chemical, immunological, and genetic factors. A few of these factors are discussed below.

[0015] Hyperglycemia, whether transient or sustained, can contribute to the progression of diabetic retinopathy. Hyperglycemia creates organic chemical reactions in carbohydrates, proteins, and fats. Abnormal intermediate and end products of such reactions can be metabolized, but some of these products may be toxic agents. The variant of chemical alterations—as endo-toxins—may be toxic to both the retinal capillary endothelium as well to the retinal membrane. Chemical endo-toxins of note include ketose, hexose, and furanose. If hyperglycemia is sustained, then the complication of diabetic keto-acidosis may develop over a period of hours or days with ketonemia and ketonuria. Recurrent diabetic ketoacidosis can be particularly damaging.

[0016] As illustrated in FIG. 1, the retinal capillary endothelium and the retina are vulnerable to damage caused by microaneurysm. If damage to the retinal arterial capillary

system continues, then capillary micro aneurysms can eventually form (steps 1-4 of FIG. 1), and ultimately rupture, leaving "hemo-debris" in the retinal membranes (steps 5-7 of FIG. 1). The list of "hemo debris" constituents includes red blood cells, white blood cells, hemoglobin, platelets, fibrinogen, thromboplastin, plasma proteins such as albumin, globulin fractions, electrolytes, sodium, potassium, chlorides, glucose, toxic end-products of carbohydrates, proteins and fats, ketones (increased by diabetic keto-acidosis), vitamin substances, micro-minerals, cholesterol and lipid fractions, nitric oxide, and lactic acid. If retinal phagocytosis is impaired following such a rupture, then the damage is not healed. This is the basic patho-physiologic mechanism for retinopathy in the diabetic individual, and is sometimes referred to herein as "retinal arterial capillary vasculopathy." Of particular interest is the organic chemistry of carbohydrate metabolism, and the endotoxins that may be produced by abnormal chemical interactions with intermediaries and end-products of carbohydrate metabolism. For example, there are eight D-glucose isomers known to be intermediaries and end-products in carbohydrate metabolism: D-glucose, D-allose, D-mannose, D-altrose, D-gulase, D-ikose, D-galactose, and D-talose. Any of these may have abnormal chemical interactions that result in the creation of endotoxins that can damage the vascular endothelium, in particular, the retinal capillary endothelium, and can affect the pancreatic islet cell production of insulin.

[0017] Retinal physiology is dependent on a constant arterial capillary vascular supply of oxygen, minerals, and nutrients. Anoxia can detrimentally affect this supply. Anoxia is a deficit in the oxygen delivery system, and can result in vasospasm, constriction of the retinal capillaries, retinal circulatory blockage, emboli, and thrombosis. Oxygen deprivation of the retina is synonymous with retinal segment death.

[0018] In conditions of anoxia and/or the absence of anti-oxidants, nitric oxide and similar super-oxide endotoxins can contribute to the progression of diabetic retinopathy and can have particularly damaging effects, including retinal capillary vasculopathy. Nitric oxide is a fairly short-lived molecule (with a half life of a few seconds) that is produced from enzymes known as nitric oxide synthases. Its production occurs in human macrophage cells phagocytosing opsonized zymosan. Nitric oxide can cause retinal degeneration and retinal death. The metabolic chemical alterations in carbohydrate chemistry associated with anoxia and restricted oxygen supply, also characterized as anaerobic glycolysis, can produce intermediate and chemical end-products that can be toxic agents, and therefore contribute to diabetic retinopathy.

[0019] Progressive axial myopia can also be damaging. It has been proposed that certain compounds such as carbonic acid and lactic acid are important factors in metabolic acidosis, which locally in the eye could create marked scleral edema, and in turn venous congestion at the rear of the ocular bulb. Also, scleral edema, with secondary back pressure on the retinal vein system, could produce a slowdown of the retinal arterial capillary system, and therefore contribute to the development of retinopathy, with aggravated effects in diabetic patients with recurrent endo-toxins. In addition, an excess of carbonated beverages can contribute to scleral edema.

[0020] Chemical toxins, bacterial toxins, viral inclusion bodies, bacteriophage and parasites can serve as potential etiologic factors that can contribute to recurrent sustained damage to the retinal arterial capillary system and the retina membrane. Chemical toxins such as cleaning agents, aerosols, paints, and garden chemicals are numerous in the atmosphere and the household. Bacterial toxins such as streptococcal and staphylococcal bacteria occur with childhood and adult infectious diseases. Viral inclusion bodies are known to settle in brain tissue after endemic influenza. Atmospheric chemical endotoxins are numerous, and chiefly consist of methane, carbon dioxide, ammonia, chlorine and chemical solvents. Toxic chemicals such as methyl-tertiary-butyl-ether (MTBE) are also hazardous. In addition, anaerobic methanation in the intestinal tract (colon) with production of methane, and synthesis to methanol is a potential chemical endo-toxin. It appears chemically possible that methane gas in the human colon can be synthesized by virtue of hydrolysis and catalysis to small amounts of methanol which may be absorbed into the blood stream, and become a chemical endotoxin to both the pancreas and the retina—an unusual, but nonetheless possible, etiologic consideration for retinopathy. It cannot be assessed at this time whether methane—to methanol—is related to diabetic or non-diabetic individuals with impaired carbohydrate metabolism.

[0021] Hypertension is important as a transient or sustained insult that can contribute to the progression of diabetic retinopathy. For example, hypertension can cause capillary vaso-constriction of retinal vessels. Furthermore, a sudden surge of blood pressure in a state of tension, anger or rage could cause rupture of retinal capillary micro-aneurysms with retinal hemorrhage and loss of visual acuity. Repeated capillary endothelial changes can lead to eventual micro-aneurysms that can rupture with stress and hypertension, and with blood extravasation into the retina to alter visual acuity.

[0022] Atherosclerosis of the retinal arterial system can occur progressively in a diabetic patient and contribute to the progression of diabetic retinopathy. Contributing factors to this vasculopathy are hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia.

[0023] Progressive patho-physiologic changes in the retinal capillary endothelium, due to any of the factors previously discussed, lead to degenerative weakening of the endothelium with eventual formation of retinal capillary micro-aneurysms. With stress, the micro-aneurysms rupture, and spill the capillary blood constituents into the retinal membrane. This is the first stage of micro-hemorrhage in the retina of diabetics. The next physiologic consequence is the attempt of repair. This repair process is called retinal phagocytosis. By definition, retinal phagocytosis is the mechanism of ingestion or digestion of "hemo-debris." Monocytes engulf the foreign particles extravasated in the retinal membrane. The repair process may be normal or impaired. Multiple ruptures of retinal capillary micro-aneurysms lead to progressive stages of diabetic retinopathy and loss of visual acuity. Thus, the repair process, retinal phagocytosis, is an important consideration in a study of the progression of diabetic retinopathy. The present invention focuses on retinal capillaries as the heart of the development of diabetic retinopathy. Of primary interest is the sensitivity and involvement of the endothelium of retinal capillaries and retinal venules.

[0024] Additional factors that can contribute to the progression of diabetic complications such as diabetic retinopathy include long term dietary imbalances, vitamin and mineral deficiencies, genetic defects in chemical metabolism, and anaerobic glycolysis.

[0025] General considerations in preventative therapy for diabetes and its complications such as diabetic retinopathy include early diagnosis, awareness of medical, nursing, and public health professionals, long-term monitoring of progressive stages of diabetic retinopathy by ophthalmologists, calorie controlled diabetic diets, e.g., 1800 calories, moderation in carbonated beverages, control of weight problems, avoidance of toxic chemicals, clean drinking water, careful personal hygiene, and daily vitamin and mineral supplements.

[0026] The importance of compositions comprising various vitamins and minerals in the treatment of complications of diabetes is known in the art as represented by U.S. Pat. Nos. 5,871,769 to Fleming et al.; 6,103,756 to Gorsick; 5,849,338 to Richardson et al.; 6,042,849 to Richardson et al.; 5,962,030 to Fine; and 5,128,360 to Cerami et al. Despite these compositions, however, complications of diabetes that result in a loss of visual acuity and blindness persist, and thus a need remains for alternative compositions. The present invention comprises compounds to prevent diabetic retinopathy and retard its progression. Such compounds preferably include a combination of five components administered in a daily dosage for the life of the diabetic, to retard and prevent loss of visual acuity and blindness in long term diabetic treatment.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0027] According to the present invention, orally ingested compounds are provided for the prevention of diabetic retinopathy and the retardation of its progression. The compounds of the present invention can be used as a long-term approach, over the clinical course of diabetic patients, tailored to prevent and retard the retinopathic process, by preventing the following: transient acidosis, transient vasospasm of retinal capillary function, aberrant chemical endotoxins in carbohydrates, protein, and fat chemistry, hyperglycemia and wide variations in daily glucose levels, and other etiologic factors in retinopathy.

[0028] According to preferred embodiments of the present invention, the compounds comprise therapeutically effective amounts of a source of magnesium, a vasodilator, aminoguanidine, an anti-inflammatory agent, and an antioxidant. The compounds are administered as a tablet or liquid, daily, or as required to be therapeutically effective in humans. A preferred embodiment of the present invention is a compound comprising magnesium carbonate, amlodipine besylate, amino guanidine, acetyl salicylic acid (aspirin), and ascorbic acid (Vitamin C).

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0029] FIG. 1 is a schematic diagram of how microaneurysms form and burst, thereby damaging the retinal capillary endothelium and the retina.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0030] The compounds of the present invention for the prevention of diabetic retinopathy and the retardation of its

progression comprise effective amounts of at least two of the following: a source of magnesium, a vasodilator, aminoguanidine, an anti-inflammatory agent, and an antioxidant.

[0031] Magnesium has an important role in the following: as an essential micro-mineral, protection of the retinal capillary endothelium, protection of the arterial endothelial lining, as a catalytic agent in cellular metabolism, bone structure, formation of cyclic AMP, ion movements across cell membranes, carbohydrate metabolism and protein synthesis. Important enzymes such as phosphatases are magnesium-activated and magnesium-dependent. Further, magnesium is required for thiamine pyro-phosphate co-factor activity, and appears to stabilize the macro-molecular structures RNA and DNA. Magnesium may also be important to the regulation of blood pressure, may act as a physiologic calcium channel blocker, and low levels of magnesium if in the blood may play a part in insulin resistance. In addition, extra-cellular magnesium is critical to maintaining nerve impulses and transmitting impulses across neuromuscular junctions.

[0032] According to preferred embodiments of the present invention, the source of magnesium in the compound is one or more magnesium salts selected from magnesium carbonate, magnesium citrate, magnesium chloride, magnesium fumarate, magnesium malate, magnesium glutarate, magnesium lactate, magnesium stearate, magnesium acetate, magnesium ascorbate, magnesium taurate, magnesium orotate, magnesium diglycinate, magnesium oxide, and magnesium succinate. The compounds of the present invention preferably comprise magnesium carbonate, although as noted above, and as will be recognized by those of ordinary skill in the art, magnesium carbonate is but one of a variety of magnesium salts suitable for use in the compounds of the present invention. The compounds of the present invention seek to overcome a deficiency in magnesium ion that may be present in humans suffering from diabetic retinopathy.

[0033] According to the compounds of the present invention, magnesium is administered to a human in a therapeutically effective amount, which is that amount that increases the human's magnesium level, that amount that reduces recurrent acidosis, or that amount which retards the progression of diabetic retinopathy in the human. While magnesium carbonate has been associated with gastrointestinal side effects, it is unlikely that side effects such as diarrhea would occur at the dose contemplated by the invention. A preferred dose of magnesium according to the compounds of the present invention is about 40 to about 400 mg per day. More preferably, the dose of magnesium is about 40 mg for an infant (under 3 years), about 200 mg for a child (3-16 years), and about 400 mg for an adult.

[0034] According to preferred embodiments, the compounds of the present invention comprise a vasodilator. A vasodilator can be used to counter the vasoconstrictive effect of nitric oxide within a human body. Calcium channel blockers and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors are suitable vasodilators for use in the compounds of the present invention. ACE inhibitors provide the additional benefit of improving renal function. Suitable ACE inhibitors for use in the compounds of the present invention include captopril (marketed as Capoten® by Bristol Myers Squibb), enalapril (marketed as Vasotec® by Merck & Co.), lisinopril

(marketed as Zestril® by Astra Zeneca), fosinopril (marketed as Monopril® by Bristol Meyers Squibb), benazepril (marketed as Lotensin® by Novartis Pharmaceuticals), and ramipril (marketed as Altace® by King Pharmaceuticals). The ACE inhibitors inhibit the formation of angiotensin II, a highly potent vasoconstrictor as well as the secretion of aldosterone.

[0035] According to other preferred embodiments, the compounds of the present invention may include metallo-proteinase inhibitors, which are dual inhibitors of ACE and neutral endopeptidase (NEP).

[0036] According to still another preferred embodiment, compounds of the present invention comprise amlodipine besylate, the besylate salt of amlodipine (brand name Norvasc® by Pfizer Pharmaceutical). Amlodipine besylate is a white crystalline powder that is slightly soluble in water and sparingly soluble in alcohol. There are no known side effects from daily long term administration of small dosages of amlodipine besylate. Possible side effects include swelling of the ankles, mild dizziness, a pounding heartbeat, light-headedness, flushing, headache, and tiredness.

[0037] As a long-acting calcium channel blocker (CCB), amlodipine besylate is useful in treating angina and hypertension. Amlodipine besylate acts as a mild anti-hypertensive agent with secondary vasodilation effect. It may promote stability of retinal capillary function, help control vasospasm in retinal arterioles and capillary circulation, and preserve constant oxygen supply. Amlodipine besylate affects the movement of calcium into the cells of the heart and blood vessels. Amlodipine besylate also relaxes blood vessels (control of vasospasm) and thus increases the blood supply and oxygen to the heart, and similarly to the retinal circulation.

[0038] Other suitable CCBs for use in the compounds of the present invention include: nifedipine (marketed as Procardia® by Pfizer) nicardipine (marketed as Cardene® by Roche Pharmaceuticals), felodipine (marketed as Plendil® by Astra Zeneca), nimodipine (marketed as Nimotop® by Bayer Pharmaceuticals), nisoldipine (marketed as Nisacor® by Bayer Pharmaceuticals), isradipine (marketed as Dynacirc® by Novartis Pharmaceuticals). Still other widely available suitable agents for the compounds of the present invention that inhibit calcium ion influx include verapamil (marketed as Calan® by Searle) and diltiazem (marketed as Cardizem® by Hoechst Marion Roussel).

[0039] Most preferably, the compounds of the present invention comprise at least one of amlodipine besylate and nicardipine for the retardation of the progression of diabetic retinopathy. Amlodipine besylate and nicardipine are preferred since they contain an additional amino group compared to the other CCB's, and are more lipophilic, which allows for greater tissue penetration. Amlodipine besylate relaxes blood vessels, thereby controlling vasospasm and increasing the blood and oxygen supply to the heart and to the retinal circulation of the eye.

[0040] According to the compounds of the invention, the vasodilator is administered to humans in a therapeutically effective amount, which is that amount that either counters vasoconstriction or that retards the progression of diabetic retinopathy. Preferably, the vasodilator is amlodipine besylate. A preferred dose of amlodipine besylate according to

the compounds of the present invention is about 0.4 mg to about 10 mg per day. More preferably, amlodipine besylate is not administered to an infant (under 3 years), but is administered at about 0.5 to about 2.5 mg for a child (3-16 years), and about 2.5 to about 10 mg for an adult (16+ years).

[0041] According to another preferred embodiment, the vasodilator is nifedipine (marketed as Adalat® by Bayer, Procardia® by Pfizer, or generically by Geneva, Goldline, Moore, Major, Rugby, and others). A preferred dose of nifedipine according to the compounds of the present invention is about 1 mg to about 20 mg per day. More preferably, nifedipine is not administered to an infant (under 3 years), but is administered at about 1 to about 1.5 mg for a child (3-16 years), and about 5 to about 20 mg for an adult (16+ years).

[0042] According to another preferred embodiment, the vasodilator is the ACE inhibitor enalapril (marketed as Vasotec® by Merck & Co.). A preferred dose of enalapril according to the compounds of the present invention is about 0.1 mg to about 20 mg per day. More preferably, the dose of enalapril is less than 2.5 mg per day for an infant (under 3 years), about 2.5 to about 5.0 mg per day for a child (3-16 years), and about 2.5 to about 20 mg per day for an adult (16+ years).

[0043] According to another preferred embodiment, lisinopril (Zestril® by Astra Zeneca) is the ACE inhibitor. A preferred dose of lisinopril according to the compounds of the present invention is about 5-40 mg per day. Lisinopril is not recommended for an infant (under 3 years). More preferably, the dose of lisinopril is about 5-10 mg per day for a child (3-16 years), and about 20-40 mg per day for an adult (16+ years).

[0044] According to other preferred embodiments of the present invention, other suitable vasodilators, ACE inhibitors, and CCBs are used in doses that cause antihypertensive effects.

[0045] According to a preferred embodiment, the compounds of the present invention comprise amino guanidine. Amino guanidine may prevent leukocyte dysfunction. Amino guanidine inhibits reactive oxygen formation, for example, lipid peroxidation, and oxidant induced apoptosis. Amino guanidine is effective against plasma nitric oxide, is an iso-form selective mechanism based inactivator of nitric oxide synthase, and may be effective in diabetic neuropathy. In rat models, amino guanidine retards the progression of diabetic retinopathy. Its pharmacological kinetics are effective in mice, and its combined effects with dexamethasone in rats are effective against chemical endotoxins. Amino guanidine appears to inhibit nitric oxide synthase, prevent damage to pancreatic islet beta cells, and prevent damage to retinal arterioles, capillaries, and the retinal membrane. In addition, amino guanidine may neutralize the effects of bacterial endo-toxins, neutralize the effect of nitric acid on the retina, renal glomeruli, and pancreatic beta islet cells, and may stimulate retinal phagocytosis of extravasated blood in the retinal membrane resulting from a ruptured micro-aneurysm.

[0046] According to the compounds of the invention, amino guanidine is administered to humans in an amount effective to inhibit nitric oxide synthase. A preferred dose of amino guanidine is about 10 mg-50 mg per day. More

preferably, a preferred dose is about 10 mg per day for an infant (1-3 years), about 30 mg per day for a child (3-16 years), and about 50 mg per day for an adult (16+ years).

[0047] According to a preferred embodiment, the compounds of the present invention comprise an anti-inflammatory agent, preferably, acetyl salicylic acid (aspirin). Aspirin blocks the synthesis of thromboxane, retards vascular thrombosis in veins and venules by preventing platelet aggregation, has a "slickening" effect on the vascular endothelium, arterioles, capillaries, and retinal membrane, and may retard "clogging" of retinal arterioles and capillaries.

[0048] According to the compounds of the invention, the anti-inflammatory agent, preferably aspirin, is administered to humans in an amount effective to prevent platelet aggregation. A preferred dose of aspirin is 20 to 650 mg per day. More preferably, the dose of aspirin is about 20 to about 84 mg per day for an infant (0-3 years), about 80 to about 325 mg per day for a child (3-16 years), and about 80 to about 650 mg per day for an adult (16+ years).

[0049] Those of ordinary skill in the art will recognize that other non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDS) suitable for use in the compounds of the present invention, include the following, listed by generic name: diclofenac, diflusal, etodolac, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, meclofenamate, nabumetone, naproxen, choline salicylate, oxaprozin, piroxicam, sulindac, and tolfmetin.

[0050] According to another preferred embodiment of the present invention, the compound includes ibuprofen as the anti-inflammatory agent. A preferred dose of ibuprofen is about 50 to about 400 mg per day. More preferably, the dose of ibuprofen is about 50 to about 100 mg per day for an infant (0-3 years), about 50 to about 200 mg per day for a child (3-16 years), and about 200 to about 400 mg per day for an adult (16+ years).

[0051] According to other preferred embodiments of the present invention, the compounds include naproxen as the anti-inflammatory agent. A preferred dose of naproxen is about 10 to about 200 mg per day. More preferably, the dose of naproxen is about 10 to about 50 mg per day for an infant (0-3 years), about 50 to about 100 mg per day for a child (3-16 years), and about 100 to about 200 mg per day for an adult (16+ years).

[0052] The compounds of the present invention preferably comprise an anti-oxidant. The anti-oxidant helps to prevent retinal capillary fragility, retinal capillary hemorrhage, glucose intolerance, and insulin resistance. A preferred anti-oxidant is Vitamin C.

[0053] According to the compounds of the invention, the anti-oxidant is administered to humans in a therapeutically effective amount, which is that amount that retards the progression of diabetic retinopathy. The preferred dose of Vitamin C is about 10 to about 250 mg per day. More preferably, the dose of Vitamin C is about 10 to about 50 mg per day for an infant (under 3 years), about 25 to about 100 mg per day for a child (3-16 years), and about 50 to about 250 mg per day for an adult (16+ years).

[0054] In addition to Vitamin C, other suitable anti-oxidants for use in the compounds of the present invention include: lutein, bilberry extract and natural vitamin E.

According to another preferred embodiment of the present invention, the antioxidant is Vitamin E. A preferred dose of Vitamin E is about 25 to about 800 IU per day. More preferably, the dose of Vitamin E is 25 to about 100 IU per day for an infant (under 3 years), about 100 to about 400 IU per day for a child (3-16 years), and about 100 to about 800 IU per day for an adult (16+ years).

[0055] In accordance with a preferred embodiment, the compounds of the present invention are provided in a capsule dosage form. More preferably, unwanted interaction between the aspirin and the other ingredients in the capsule is substantially prevented by providing a protective coating around the aspirin. For example, a protective coating may be provided around the aspirin that minimizes or prevents deleterious reactions with the other vitamin and mineral ingredients. Methods of coating compounds such as aspirin are well-known to those of ordinary skill in the art, as illustrated by U.S. Pat. No. 6,274,170, the entire disclosure of which is incorporated herein by reference.

[0056] Preferably, the protective coating comprises at least one layer of wax, shellac, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, polyvinyl acetate phthalate and/or cellulose acetate phthalate. In a preferred embodiment, the protective coating comprises an enteric coating which may be applied to tablet formulations or to drug particles or granules used in the subsequent fabrication of capsules. The coating systems can be either aqueous based or organic solvent based to resist breakdown in the low pH environment of the stomach.

[0057] Preferably, the capsule dosage form of the present invention comprises aspirin, coated or uncoated, combined with any or all of amino guanidine, a vasodilator, a magnesium salt, and an anti-oxidant. Methods for filling capsules are known to those of ordinary skill in the art.

[0058] In addition to the preferred capsule dosage form, the compounds of the present invention could be made in other dosage forms, including but not limited to a bilayered tablet, a sustained release capsule, a transdermal patch, a liquid, and a colloidal suspension. Methods for making each such dosage form are known to those of ordinary skill in the art.

[0059] A preferred compound according to the present invention comprises at least a calcium channel blocker, amino guanidine, magnesium carbonate, and aspirin. However, those of ordinary skill in the art will recognize that other compounds, comprised of more or less compounds, can have therapeutic effects. Furthermore, although illustrative embodiments of the invention have been described, a wide range of modification, change, and substitution is intended in the disclosure herein, and in some instances, some features of the present invention may be employed without a corresponding use of the other features. Accordingly, it is appropriate that the appended claims be construed broadly and in a manner consistent with the scope of the invention.

What is claimed is:

1. An orally ingested compound for preventing or retarding retinal pathologic states associated with diabetic retinopathy comprising:

therapeutically effective amounts of at least two members selected from the group consisting of a source of

magnesium, a vasodilator, amino guanidine, an anti-inflammatory agent, and an antioxidant.

2. The compound of claim 1 wherein said compound comprises amino guanidine and a source of magnesium.

3. The compound of claim 1 wherein said compound comprises amino guanidine and an anti-inflammatory agent.

4. The compound of claim 1 wherein said compound comprises amino guanidine and an anti-oxidant.

5. The compound of claim 1 wherein said compound comprises amino guanidine and a vasodilator.

6. The compound of claim 5 further comprising a source of magnesium.

7. The compound of claim 5 further comprising an anti-inflammatory agent.

8. The compound of claim 5 further comprising an anti-oxidant.

9. The compound of claim 1 wherein said compound comprises a vasodilator and a source of magnesium.

10. The compound of claim 1 wherein said compound comprises a vasodilator and an anti-inflammatory agent.

11. The compound of claim 1 wherein said compound comprises a vasodilator and an anti-oxidant.

12. The compound of claim 1 comprising at least three members selected from said group.

13. The compound of claim 1 comprising at least four members selected from said group.

14. The compound of claim 1 comprising a source of magnesium, a vasodilator, amino guanidine, an anti-inflammatory agent, and an antioxidant.

15. The compound of claim 1 wherein said source of magnesium is selected from the group consisting of magnesium carbonate, magnesium citrate, magnesium chloride, magnesium fumarate, magnesium malate, magnesium glutarate, magnesium lactate, magnesium stearate, magnesium acetate, magnesium ascorbate, magnesium taurate, magnesium orotate, magnesium diglycinate, magnesium oxide, and magnesium succinate.

16. The compound of claim 1 wherein said source of magnesium comprises magnesium carbonate.

17. The compound of claim 1 wherein said vasodilator is selected from the group consisting of calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and metalloproteinase inhibitors.

18. The compound of claim 1 wherein said vasodilator is a calcium channel blocker selected from the group consisting of amlodipine besylate, nifedipine, nicardipine, felodipine, nimodipine, nisoldipine, isradipine, verapamil, and diltiazem.

19. The compound of claim 1 wherein said vasodilator is an angiotensin converting enzyme inhibitor selected from the group consisting of captopril, enalapril, lisinopril, fosinopril, benazepril, and ramipril.

20. The compound of claim 1 wherein said vasodilator comprises amlodipine besylate.

21. The compound of claim 1 wherein said anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of acetal salicylic acid, diclofenac, diflusal, etodolac, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, meclofenamate, nabumetone, naproxen, choline salicylate, oxaprozin, piroxicam, sulindac, and tolnectin.

22. The compound of claim 1 wherein said anti-inflammatory agent comprises acetyl salicylic acid.

23. The compound of claim 1 wherein said anti-oxidant is selected from the group consisting of Vitamin C, Vitamin E, lutein and bilberry extract.

24. The compound of claim 1 wherein said anti-oxidant comprises Vitamin C.

25. The compound of claim 14 comprising about 40 to about 400 mg of magnesium carbonate, about 0.4 to about 10 mg of amlodipine besylate, about 10 to about 50 mg of aminoguanidine, about 20 to about 650 mg of acetyl salicylic acid, and about 10 to about 250 mg of Vitamin C.

26. The compound of claim 16 comprising about 40 to about 400 mg of magnesium carbonate.

27. The compound of claim 20 comprising about 0.4 to about 10 mg of amlodipine besylate.

28. The compound of claim 1 wherein said compound comprises about 10 to about 50 mg of aminoguanidine.

29. The compound of claim 22 comprising about 20 to about 650 mg of acetyl salicylic acid.

30. The compound of claim 24 comprising about 10 to about 250 mg of Vitamin C.

31. A method for preventing or retarding retinal pathologic states associated with diabetic retinopathy in a mammal comprising orally administering to said mammal a compound comprising:

therapeutically effective amounts of at least two members selected from the group consisting of a source of magnesium, a vasodilator, amino guanidine, an anti-inflammatory agent, and an antioxidant.

32. The method of claim 31 wherein said compound comprises amino guanidine and a source of magnesium.

33. The method of claim 31 wherein said compound comprises amino guanidine and an anti-inflammatory agent.

34. The method of claim 31 wherein said compound comprises amino guanidine and an anti-oxidant.

35. The method of claim 31 wherein said compound comprises amino guanidine and a vasodilator.

36. The method of claim 35 wherein said compound further comprises a source of magnesium.

37. The method of claim 35 wherein said compound further comprises an anti-inflammatory agent.

38. The method of claim 35 further comprising an anti-oxidant.

39. The method of claim 31 wherein said compound comprises a vasodilator and a source of magnesium.

40. The method of claim 31 wherein said compound comprises a vasodilator and an anti-inflammatory agent.

41. The method of claim 31 wherein said compound comprises a vasodilator and an anti-oxidant.

42. The method of claim 31 wherein said compound comprises at least three members selected from said group.

43. The method of claim 31 wherein said compound comprises at least four members selected from said group.

44. The method of claim 31 wherein said compound comprises a source of magnesium, a vasodilator, amino guanidine, an anti-inflammatory agent, and an antioxidant.

45. The method of claim 31 wherein said source of magnesium is selected from the group consisting of magnesium carbonate, magnesium citrate, magnesium chloride, magnesium fumarate, magnesium malate, magnesium glutarate, magnesium lactate, magnesium stearate, magnesium acetate, magnesium ascorbate, magnesium taurate, magnesium orotate, magnesium diglycinate, magnesium oxide, and magnesium succinate.

46. The method of claim 31 wherein said source of magnesium comprises magnesium carbonate.

47. The method of claim 31 wherein said vasodilator is selected from the group consisting of calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and metalloproteinase inhibitors.

48. The method of claim 31 wherein said vasodilator is a calcium channel blocker selected from the group consisting of amlodipine besylate, nifedipine, nicardipine, felodipine, nimodipine, nisoldipine, isradipine, verapamil, and diltiazem.

49. The method of claim 31 wherein said vasodilator is an angiotensin converting enzyme inhibitor selected from the group consisting of captopril, enalapril, lisinopril, fosinopril, benazepril, and ramipril.

50. The method of claim 31 wherein said vasodilator comprises amlodipine besylate.

51. The method of claim 31 wherein said anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of acetyl salicylic acid, diclofenac, diflusal, etodolac, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, meclofenamate, nabumetone, naproxen, choline salicylate, oxaprozin, piroxicam, sulindac, and tolmetin.

52. The method of claim 31 wherein said anti-inflammatory agent comprises acetyl salicylic acid.

53. The method of claim 31 wherein said anti-oxidant is selected from the group consisting of Vitamin C, Vitamin E, lutein and bilberry extract.

54. The method of claim 31 wherein said anti-oxidant comprises Vitamin C.

55. The method of claim 44 wherein said compound comprises about 40 to about 400 mg of magnesium carbonate, about 0.4 to about 10 mg of amlodipine besylate, about 10 to about 50 mg of aminoguanidine, about 20 to about 650 mg of acetyl salicylic acid, and about 10 to about 250 mg of Vitamin C.

56. The method of claim 46 wherein said compound comprises about 40 to about 400 mg of magnesium carbonate.

57. The method of claim 50 wherein said compound comprises about 0.4 to about 10 mg of amlodipine besylate.

58. The method of claim 31 wherein said compound comprises about 10 to about 50 mg of aminoguanidine.

59. The method of claim 52 wherein said compound comprises about 20 to about 650 mg of acetyl salicylic acid.

60. The method of claim 54 wherein said compound comprises about 10 to about 250 mg of Vitamin C.

* * * * *

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-067107- -00003-0000

Fecha: 2010-02-25 16:55:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evg: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 29

Referencia : Expediente N° 08 067107

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE
COMPRENDEN SUSTANCIAS CALCIO ANTAGONISTAS
COMBINADAS CON ANTIAGREGANTES
PLAQUETARIOS PARA USO EN HIPERTENSION
ARTERIAL SISTEMICA Y LA PREVENCION DE
EVENTOS VASCULARES DE ORIGEN ISQUEMICO.."

Solicitante : WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT WTIE, A.G.

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 610 del 30 de noviembre 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 "COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE

COMPREDEN SUSTANCIAS CALCIO ANTAGONISTAS COMBINADAS CON ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS PARA USO EN HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA Y LA PREVENCION DE EVENTOS VASCULARES DE ORIGEN ISQUEMICO.", cuyo titular es WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT WTIE, A.G., 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 **BESILATO DE AMLODIPINO y ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surge en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 01 de julio de 2008 reivindicando prioridad bajo la solicitud MX2005PA14087 del 2005-12-20; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 610 del 30 de

noviembre de 2009, cuya publicación internacional corresponde a la WO2007073132 del 28/06/2007.

2.2. La solicitud colombiana 08 067107 objeto de la presente oposición, se refiere a composición formada por una sustancia hipotensora calcio antagonista en combinación con un agente antiagregante plaquetario. La composición se caracteriza en que dicha combinación o asociación consiste de una sustancia seleccionada antagonista de los canales de calcio conocida como besilato de amlodipino y un agente antiagregante plaquetario conocido como ácido acerilsalicílico; los cuales originan un producto con efecto sinérgico para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica y previene el riesgo de eventos vasculares de origen isquémico, con menores efectos secundarios.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que la reivindicación 11 también se refiere a un uso y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante el 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: US2003099724 publicada el 29 de abril de 2003.

2.5. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción revela unas composiciones útiles para la prevención de la retinopatía diabética que incluyen al menos dos compuestos terapéuticos seleccionados entre los grupos siguientes: una fuente de magnesio, un vasodilatador, aminoguanidina, un agente antiinflamatorio y un antioxidante (reivindicación 1, de D1). Así mismo en la reivindicación 10 de dicho documento D1 se recoge en concreto la combinación de un vasodilatador con un agente antiinflamatorio. Entre los agentes vasodilatadores figura el besilato de amlodipino (reivindicación 18, de D1) y entre los antiinflamatorios se encuentra el ácido acetil salicílico (reivindicación 21). En los párrafos 0047 y 0048 del mismo documento D1 se detalla que en estos compuestos la aspirina está presente en una cantidad efectiva para prevenir la agregación plaquetaria (20-650 mg/día). Así mismo en D1, se indica que la dosis preferida de besilato de amlodipino en la composición es de 0,4-10 mg/día (párrafo 0040). Una realización preferida de la invención según D1, incluye besilato de amlodipina, ácido acetil salicílico, carbonato magnésico, aminoguanidina y vitamina C como antioxidante (párrafo 0028 en 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 67107 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con 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, 20 de diciembre de 2005 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1", una composición farmacéutica que comprende una sustancia calcio antagonista y un antiagregante plaquetario para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica y el riesgo de eventos vasculares de origen isquémico. La reivindicación 2 se refiere en concreto a una combinación de amlodipino y ácido acetil salicílico, sobre la 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, en el apartado 11 del capítulo reivindicatorio se reclama el uso y este no es aplicable 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, no cumple 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 los tres requisitos de patentabilidad.

Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada **"COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN SUSTANCIAS CALCIO ANTAGONISTAS COMBINADAS CON ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS PARA USO EN HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA Y LA PREVENCION DE EVENTOS VASCULARES DE ORIGEN ISQUEMICO."**, cuyo titular es WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT WTIE, A.G., solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 610 del 30 de noviembre 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: US2003099724 publicada el 29 de abril de 2003.

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: US2003099724 publicada el 29 de abril de 2003.

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.