



No. 10-002346- -00003-0000

Fecha: 2011-05-17 15:11:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 41

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

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

②

Numero del expediente: 10-002.346

Solicitante: **WYETH v TRUBION PHARMACEUTICALS, INC.**

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Apoderado: **LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ**

Título de la nueva creación o denominación del signo: "UNA MOLECULA DE UNION CD20
APRENDE UN DOMINIO VARIABLE DE CADENA PESADA DE INMUNOGLOBULINA (VH) Y UN DOMINIO
LIGANDERO DE INMUNOGLOBULINA (VL) Y METODOS DE USO DE LA MISMA"

Gaceta: 625

625

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: PROCAPS S.A. Dirección: CALLE 80 No. 78b-201 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA Lugar de Constitución: BARRANQUILLA	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>890.106.527-5</u>
	Teléfono: 371 99 00 Fax: 373 0815 E-mail:	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ Dirección: CARRERA 104 N°119-95 OF 104 Teléfono: 2131213 Fax: 6121979 E-mail: negocios@optimum-co.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>51.975.664</u> TP <u>83823</u>

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

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

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación:

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

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

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

⑦

NOMBRE: _____

Eliana I. Moreno B

FIRMA: _____



C.C. 51.975.664

TP. 83823

Señor director,

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 10 002.346

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
*"UNA MOLECULA DE UNIÓN CD20 HUMANIZADA
QUE COMPRENDE UN DOMINIO VARIABLE DE
CADENA PESADA DE INMUNOGLOBULINA (VH) Y UN
DOMINIO VARIABLE DE CADENA LIVIANA DE
INMUNOGLOBULINA (VL) Y MÉTODOS DE USO DE LA
MISMA"*

Solicitante : WYETH y TRUBION PHARMACEUTICALS, INC

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 625 del 21 de febrero de 2011

Yo, *ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada *"UNA MOLECULA DE UNIÓN CD20 HUMANIZADA QUE COMPRENDE UN DOMINIO VARIABLE DE CADENA*

PESADA DE INMUNOGLOBULINA (VH) Y UN DOMINIO VARIABLE DE CADENA LIVIANA DE INMUNOGLOBULINA (VL) Y MÉTODOS DE USO DE LA MISMA”, cuyo titular es **WYETH y TRUBION PHARMACEUTICALS, INC.**, 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 **anticuerpos**. 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 12 de enero de 2010, reivindicando prioridad bajo la solicitud US20070934341P del 2007-06-12; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 625 del 21 de febrero de 2011, cuya publicación internacional corresponde a la WO 2008156713 del 2008-12-24.

2.2. La solicitud colombiana 10 002.346 objeto de la presente oposición, se refiere a una molécula de unión CD20 humanizada que comprende un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (VH) y un dominio variable de cadena liviana de inmunoglobulina (VL) que comprende regiones de estructura y regiones CDR1, CDR2 y CDR3, en donde dichas regiones de estructura son regiones de estructura de inmunoglobulina humana y en donde: (a) la secuencia de aminoácido de dominio VH comprende la secuencia de aminoácido de un CDR3 de cadena pesada encontrado en una cualquiera de la SEQ ID NOS: 1-59; o (b) la secuencia de aminoácido de dominio VL comprende la secuencia de aminoácido de un CDR3 de cadena liviana encontrado en una cualquiera de la SEQ ID NOS: 1-59; o (c) la molécula de unión del CD20 humanizado comprende una secuencia de aminoácido VH de (a) y una secuencia de aminoácido VL de (b); o (d) la molécula de unión del CD20 humanizado comprende una secuencia de aminoácido VH de (a) y una secuencia de aminoácido VL de (b) y en donde dichos VH y VL se encuentran en la misma secuencia de referencia, o un fragmento de unión CD20 de dicha molécula de unión.

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

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

- D1: WO 2007014238 publicada el 1 de febrero de 2007.

2.5. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción revela también una molécula CD20 vinculante murina, derivada de anti-CD20 mAb 2H7 según se observa en la pag.21 párrafo 0060 en D1, que comprende inmunoglobulina de cadena pesada de dominio variable (VH) y de cadena ligera de dominio variable (VL) que comprende regiones de estructura humana y regiones CDR1, CDR2 CDR3 y que comprende al menos una región CDR3 de VH y VL de seq.ID 1 (ver seq.ID 2 100% idénticos). Según D1, dicha molécula de enlace se conjuga con un enlace de dominio y un dominio efectivo para formar un SMIP (con denominación interna TRU-015). Esta SMIP muestra CDC, ADCC y actividad apoptosis (ver ej. 2). Por otra parte según D1, es eficaz en el tratamiento de tumores de células B in vitro (ver ej.3) e in vivo (ver ej.4, 5) y tratar de la artritis reumatoide (véase ej.7). Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

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

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 10 002.346 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.8.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 12 de junio de 2007 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una molécula de unión CD20 humanizada que comprende un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (VH) y un dominio variable de cadena liviana de inmunoglobulina (VL) que comprende regiones de estructura y regiones CDR1, CDR2 y CDR3, en donde dichas regiones de estructura son regiones de estructura de inmunoglobulina humana, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

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

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

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

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada *“UNA MOLÉCULA DE UNIÓN CD20 HUMANIZADA QUE COMPRENDE UN DOMINIO VARIABLE DE CADENA PESADA DE INMUNOGLOBULINA (VH) Y UN DOMINIO VARIABLE DE CADENA LIVIANA DE INMUNOGLOBULINA (VL) Y MÉTODOS DE USO DE LA MISMA”*, cuyo titular es **WYETH y TRUBION PHARMACEUTICALS, INC**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 625 del 21 de febrero de 2011.

3. PRUEBAS

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

- D1: WO 2007014238 publicada el 1 de febrero de 2007.

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

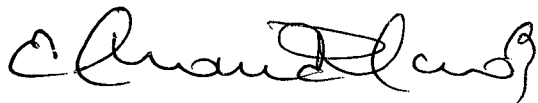
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

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: WO 2007014238 publicada el 1 de febrero de 2007.

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 10 002.346, titulada "**UNA MOLECULA DE UNIÓN CD20, HUMANIZADA QUE COMPRENDE UN DOMINIO VARIABLE DE CADENA PESADA DE INMUNOGLOBULINA (VH) Y UN DOMINIO VARIABLE DE CADENA LIVIANA DE INMUNOGLOBULINA (VL) Y MÉTODOS DE USO DE LA MISMA**", cuyo titular es **WYETH y TRUBION PHARMACEUTICALS, INC.**, publicada en la gaceta No. 625 del 21 de febrero de 2011.

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 administrativamente 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 9 días del mes de Mayo de 2011.

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923

NIT: 890.106.527-5

Representante Legal

APROBADO

9 - MAYO 2011

PROCAPS S.A.

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0047039

Bogotá D.C., Mayo 17 de 2011 - 15:03:30

RECIBIDO DE : PROCAPS S.A.

NI 890.106.527

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	382192403	10/05/2011	1.216.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	304.000.00	304.000.00
			\$304.000.00	

SON: **TRESCIENTOS CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002346- 00003-0000

Fecha: 2011-05-17 15:11:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 41

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 17 de 2011 - 15:03:30



***** Pag. 1
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
11*****

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

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

=====

RENUEVE SU MATRICULA MERCANTIL ANTES DEL 31 DE MARZO DE 2011. SI NO ESTA AL DIA EN AÑOS ANTERIORES, ACOJASE A LOS BENEFICIOS TEMPORALES DE LA LEY DE FORMALIZACION. ;PREGUNTE POR ELLOS!.
MAS INFORMACIÓN EN NUESTRA LINEA DE ATENCION AL CLIENTE: 3617555
=====

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

***** 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.

"PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A. "PROCAPS S.A.".

C E R T I F I C A

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

cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A.

C E R T I F I C A

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

cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A.

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s) la sociedad



***** Pag. 2
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
11*****

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

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

se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

Correo electrónico: mlozada@procaps.com.co

Pagina Web:

Telefono:

3719272

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a) La fabricacion, importacion y comercializacion de alimentos procesados y suplementos dietarios. b) La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. c) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. d) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. e) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. f) La compra, venta, exportacion, fabricacion, importacion, distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. g) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas,

***** 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.

nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c), d) y e) antes descritos. h) Prestar los servicios de asesorias y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, alimenticios, cosmeticos y 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

\$*****1,298,000,000 *****1,298,000 *****1,000

Pagado

\$*****1,298,000,000 *****1,298,000 *****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la

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



***** Pag. 3
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
11*****

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

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

tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente , quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la socieda todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo

***** 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.

fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades 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

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



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
11*****

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

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

2. Minski Gontovnik Meyer
3. Minski Gontovnik Jose

CC.*****7,461,324
CC.*****8,671,834

Suplentes

1. Minski Zirberblum Elliot
2. Minski Deitel Daniel
3. Minski Sharon

CC.*****72,219,541

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.	

***** 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.

Tanaka Tatekawa Walter

CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

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

Cargo/Nombre

Identificación

Revisor Fiscal Ppal.

Vargas Pertuz Ana Isabel

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

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 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 M O R A D E

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla, cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo, -----

y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----
3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, -----
obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I.

NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y -----
Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo

Organo Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder -----
general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN ----
MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO -----
CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con

las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que ----
representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de ----
naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria,

tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y ----
presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar -----
pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, -----
tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que ----
cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en

los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir, -----
renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de -----
conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, ----



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
11*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales, cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin ----- representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ---- confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), ----- liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAKA TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO ----- CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN ----- VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA ----- DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO ----- CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial ---- amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA ----- CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de PROCAPS ---- S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas, como tambien los demas documentos relacionados con ellas, ----- notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias. c.- Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON ---- TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de ----- PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier documento relacionado con los tramites o registros de Comercio ---- Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d) Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN ---- ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y ----- representacion de PROCAPS S.A.; endosen los titulos valores de la sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS ----- (1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: EI representante legal de la ---- sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General ----- Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de las disposiciones legales y estatutarias.-----

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

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

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

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008 bajo el No. 3,748 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que comparece en su condición de Presidente y Representante Legal de la Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento -----
publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA -----
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 por Documento Privado del 09 de Abril de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 20 de Abril de 2010 bajo el Nro 4,201 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, ----
quien obra en el carácter de Presidente y/o Representante legal de la sociedad PROCAPS S.A., que por medio de este instrumento -----
publico, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a la Doctora ----
MONICA DE HART DE OCHOA, identificada con C.C. No. 32.676.025, para que en nombre y representacion de la sociedad, Lendose las Facturas Nacionales e Internacionales hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS (\$1.000.000.000.00) M.L. La doctora Monica de Hart de Ochoa, queda facultada para realizar todo acto o tramite necesario para el cabal cumplimiento del presente mandato.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 10 de Junio de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 13 de Julio de 2010 bajo el Nro 4,228 del libro respectivo,-----
consta que el señor RUBEN MISNKI GONTOVNIK, cc. No. 7.463.982 en su condicion de Presidente y representante legal de PROCAPS S.A., ----
confiere poder especial, amplio y suficiente al señor RICARDO DORADO HURTADO cc. No. 79.715.772 para que represente a la sociedad, ante el INVIMA, Fondo Nnacional de estupefacientes e ICA, con el fin que gestione, tramite o presente las diferentes solicitudes y -----
peticiones de la empresa, segun la competencia de estas entidades.
Por lo anterior, el Señor RICARDO DORADO HURTADO, queda facultado para presentar, gestionar, tramitar y firmar las diferentes -----
solicitudes y peticiones de la empresa, segun la competencia de ----
estas entidades, como tambien presentar y firmar todo los -----
documentos relacionados con estas solicitudes, notificarse de -----
cualquier acto administrativo que expidan, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias, desistir, y en general a realizar todo



***** Pag. 6

C A M A R A D E C O M E R C I O

D E B A R R A N Q U I L L A

11*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

tramite o acto necesario de tal forma que la sociedad en ningun ----
momento quede sin representacion legal ante estas entidades, en ----
cumplimiento fiel al mandato otorgado.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 03 de Agosto de 2010, otorgado en Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 24 de Agosto de 2010 bajo el Nro 4,258 del libro respectivo,-----
consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, varón, mayor de edad, de ésta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.7.463.982, expedida en Barranquilla, en mi condición de Representante legal y/o Presidente de la sociedad PROCAPS S. A., conforme a las -----
facultades otorgadas por los Estatutos Sociales, todo lo cual -----
demuestro con el certificado de existencia y representación legal expedido por la Cámara de Comercio de Barranquilla, que adjunto a este escrito, me permito manifestarles que confiero poder especial, amplio y suficiente al señor MARIO LÓPEZ LEÓN, varón, mayor de -----
edad, de esta vecindad, identificado con la cédula de ciudadanía No.72.311.558, expedida en Puerto Colombia (Atlántico), para que en nombre y representación de la sociedad, realice los siguientes -----
actos: 1. Endosar las Facturas Nacionales e Internacionales de esas compañías hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
(\$1.000.000.000.00) Moneda Legal. 2. Suscribir Declaraciones -----
Cambiarias, Aduaneras y Tributarias a las que esta obligada la -----
sociedad en el giro ordinario de sus negocios, quedando facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas relacionados con las declaraciones Cambiarias. El señor MARIO LÓPEZ LEÓN, queda -----
facultado para notificarse, aportar y solicitar pruebas, presentar escritos en caso que resulte necesario en general a realizar todo acto, diligencia o tramite que considere indispensable para el -----
cabal cumplimiento del presente mandato.-----

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: 31 de Marzo de 2011.

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

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles después 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. fajos



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 February 2007 (01.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/014238 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2006/028961

(22) International Filing Date: 25 July 2006 (25.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/702,498 25 July 2005 (25.07.2005) US
60/702,875 27 July 2005 (27.07.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **TRUBION PHARMACEUTICALS** [US/US]; 2401 Fourth Avenue, Suite 1050, Seattle, WA 98121 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **BRUGE, Daniel, Jonathan** [US/US]; 23925 SE 25th Court, Sammamish, WA 98075 (US).

(74) Agent: **NEVILLE, Katherine, L.; MARSHALL, GERSTEIN & BORUN**, 233 S. Wacker Drive, Suite 6300, Sears Tower, Chicago, IL 60606-6357 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2007/014238 A2

(54) Title: SINGLE DOSE USE OF CD20-SPECIFIC BINDING MOLECULES

(57) Abstract: The present invention provides materials and methods for treatment of diseases involving aberrant B-cell activity using a single dose of CD20-specific binding molecule.

SINGLE DOSE USE OF CD20-SPECIFIC BINDING MOLECULES

[0001] This application claims the priority benefit of U.S. Provisional Patent Application Nos. 60/702,498, filed July 25, 2005, and 60/702,875, filed July 27, 2006, each of which is herein incorporated by reference.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present invention provides materials and methods for treatment of diseases involving aberrant B-cell activity using a single dose of a CD20-specific binding molecule.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] In its usual role, the human immune system protects the body from damage from foreign substances and pathogens. One way in which the immune system protects the body is by production of specialized cells called B lymphocytes or B-cells. B-cells produce antibodies that bind to, and in some cases mediate destruction of, a foreign substance or pathogen.

[0004] In some instances though, the human immune system, and specifically the B lymphocytes of the human immune system, go awry and disease results. There are numerous cancers that involve uncontrolled proliferation of B-cells. There are also numerous autoimmune diseases that involve B-cell production of antibodies that, instead of binding to foreign substances and pathogens, bind to parts of the body. In addition, there are numerous autoimmune and inflammatory diseases that involve B-cells in their pathology, for example, through inappropriate B-cell antigen presentation to T-cells or through other pathways involving B-cells. For example, autoimmune-prone mice deficient in B-cells do not develop autoimmune kidney disease, vasculitis or autoantibodies. (Shlomchik et al., *J Exp. Med.* 1994, 180:1295-306). Interestingly, these same autoimmune-prone mice which possess B-cells but are deficient in immunoglobulin production, do develop autoimmune diseases when induced experimentally (Chan et al., *J Exp. Med.* 1999, 189:1639-48), indicating that B-cells play an integral role in development of autoimmune disease.

residues; and immunoglobulin CH2 and CH3 domains. In one embodiment, the binding domain molecule has one or two cysteine residues. In a related embodiment, it is contemplated that when the binding domain molecule comprises two cysteine residues, the first cysteine, which is typically involved in binding between the heavy chain and light chain variable regions, is not deleted or substituted with an amino acid.

[0059] The binding domain of molecules useful in methods of the invention are contemplated as having one or more binding regions, such as variable light chain and variable heavy chain binding regions derived from one or more immunoglobulins superfamily members, such as an immunoglobulin. These regions, moreover, are typically separated by linker peptides, which may be any linker peptide known in the art to be compatible with domain or region joiner in a binding molecule. Exemplary linkers are linkers based on the Gly₄Ser linker motif, such as (Gly₄Ser)_n, where n=3-5. The molecules for use in the methods of the invention also contain sufficient amino acid sequence derived from a constant region of an immunoglobulin to provide an effector function, preferably ADCC and/or CDC. Thus, the molecules will have a sequence derived from a CH2 domain of an immunoglobulin or CH2 and CH3 domains derived from one or more immunoglobulins. SMIPs are capable of ADCC and/or CDC but are compromised in their ability to form disulfide-linked multimers.

[0060] Exemplary CD20-specific SMIPs include SMIPs derived from the anti-CD20 monoclonal antibody 2H7 described in US Patent Publ. Nos. 2003133939 and 20030118592. The SMIPs include 2H7scFv-Ig or a derivative thereof. Derivatives includes CytoxB-MHWTG1C, which has a human IgG1 Fc domain and a mutant IgG1 hinge domain; CytoxB-MHMG1C, which comprises a mutated Fc domain; MG1H/MG1C, which comprises an Fc receptor with a mutated leucine residue 234; CytoxB-IgAHWTHG1C, comprising a portion of the human IgA hinge fused to human Fc domain; 2H7 scFv-Ilama IgG1, comprising the llama IgG1 hinge and CH2CH3 regions, 2H7 scFv-Ilama IgG2, comprising the llama IgG2 hinge and CH2CH3 regions; 2H7 scFv-Ilama IgG3, comprising the llama IgG3 hinge and CH2CH3 regions.

[0061] 2H7scFv-Ig derivatives also include 2H7 scFv mutants with point mutations in the hinge region. 2H7 scFv MTH (SSS) WTCH2CH3, in which all three cysteine residues in the connection or hinge regions are mutated to serine residues, and wild type CH2 and CH3 domains; 2H7 scFv MTH (SSC), in which the first two cysteine residues were substituted with serine residues; 2H7 scFv MTH (SCS), in which the first and third cysteines were substituted with serine residues; 2H7 scFv MTH (CSS) WTCH2CH3, in which cysteine residues were substituted at the second and third positions with serine; 2H7 scFv VH11SER IgG MTH (SSS) WTCH2CH3, in which the leucine at position 11 in the heavy chain variable region is substituted with serine; 2H7 scFv IgA hinge-IgG1 CH2-CH3, comprising an IgA hinge region and WT IgG1 domains; 2H7 scFv IgA hinge-CH2-CH3, comprising IgA hinge, CH2-CH3 regions; 2H7 IgAWH IgACH2-T4CH3, comprising an IgA hinge, a wild type IgA CH2 and a truncated IgA CH3 domain lacking the 4 carboxy amino acids GTCY.

[0062] Derivatives with mutations in the IgG CH3 region include 2H7 scFv MTH WTCH2 MTCH3 Y405, in which phenylalanine residue at position 405 (numbering according to Kabat *et al. supra*) was substituted with tyrosine; 2H7 scFv MTH WTCH2 MTCH3 A405, in which phenylalanine position at 405 was substituted with an alanine; scFv MTH WTCH2 MTCH3 A407, in which tyrosine residue at position 407 was substituted with an alanine; scFv MTH WTCH2 MTCH3 Y405A407, comprising the two mutations; and scFv MTH WTCH2 MTCH3 A405A407 comprising two mutations.

[0063] 2H7 scFv MTH (CCS) WTCH2CH3 is a construct with the third cysteine residue in the IgG1 hinge region substituted with a serine residue. The 2H7 scFv IgG MTH (SSS) MTCH2WTCH3 SMIP comprises mutant hinge (MT (SSS)) and a mutant CH2 domain in which the proline at residue 238 (according to Ward *et al.*) was substituted with a serine.

[0064] 2H7scFv-Ig derivatives also include 2H7 scFv mutants with point mutations in the variable heavy chain region. The following constructs all comprises mutations in which the leucine at position 11 in the heavy chain variable region is substituted with serine: 2H7 scFv VH11SER IgG MTH (SSS-S) WTCH2CH3, 2H7scFv VHL11S (CSS-S) H WCH2 WCH3,

invention. Such articles of manufacture may also optionally comprise at least one second agent for administration in connection with the CD20-specific SMIP.

[00120] The present invention also calls for use of a composition comprising at least one CD20-specific binding molecule in the manufacture of a medicament for the inhibition or prevention of aberrant B-cell activity, or for the treatment or prophylaxis of a disease, condition, or disorder in a subject characterized or mediated by aberrant B-cell activity.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[00121] Figure 1A illustrates assessment of B cell depletion in a dose range study of non-human primates receiving a single dose of the CD20-specific binding molecule TRU-015. Figure 1B is a further analysis of B cell depletion in a similar experiment measured over a longer time course and shown as percent B cell depletion.

[00122] Figure 2 illustrates assessment of B cell depletion in human patients as a result of single dose administration of the CD20-specific binding molecule TRU-015.

[00123] Figure 3 shows a comparison of TRU-015 and other CD20-binding molecule constructs in ADCC and CDC assays.

[00124] Figure 4 shows the duration of B cell depletion, as measured by the number of CD19+ B cells, in RA patients receiving TRU-015 in a dose range study.

[00125] Figure 5 shows B cell depletion in RA patients receiving a single dose of 15 mg/kg TRU-015 or 2X 7.5 mg/kg dose TRU-015.

EXAMPLES

[00126] Additional aspects and details of the invention will be apparent from the following examples, which are intended to be illustrative rather than limiting. Example 1 describes recombinant production of a CD20-specific SMIP. Example 2 describes a CD20-specific SMIP activity in vitro. Example

3 describes effects of a CD20-specific binding molecule on a B-cell tumor line in vivo. Example 4 describes single –dose administration of a CD20-specific SMIP to non-human primates. Example 5 describes the administration of a CD20-specific SMIP to human patients. Example 6 describes administration of a CD20-specific SMIP to treat idiopathic inflammatory myopathy. Example 7 describes administration of a CD20-specific SMIP to treat patients with rheumatoid arthritis. Example 8 describes clinical results of administration of a CD20-specific SMIP to rheumatoid arthritis patients.

EXAMPLE 1

RECOMBINANT PRODUCTION OF CD20-SPECIFIC BINDING MOLECULE

[00127] CD20-specific SMIPs are described in co-owned US Patent Publications 2003/133939, 2003/0118592 and 2005/0136049. An exemplary SMIP, TRU-015, was selected for further study as described below.

[00128] TRU-015 is a recombinant (murine/human) single chain protein that binds to the CD20 antigen. The binding domain was based on a publicly available human CD20 antibody sequence. The binding domain is connected to the effector domain, the CH2 and CH3 domains of human IgG1, through a modified CSS hinge region. TRU-015 exists as a dimer in solution and the dimer has a theoretical molecular weight of approximately 106,000 daltons.

[00129] TRU-015 comprises the 2e12 leader peptide cloning sequence from amino acids 1-23 of SEQ ID NO: 2; the 2H7 murine anti-human CD20 light chain variable region with a lysine to serine (VHL11S) amino acid substitution at residue 11 in the variable region, which is reflected at position 34 in SEQ ID NO: 2; an asp-gly₃-ser-(gly₄ser)₂ linker, beginning at residue 129 in SEQ ID NO: 2; the 2H7 murine anti-human CD20 heavy chain variable region, which lacks a serine residue at the end of the heavy chain region, i.e., changed from VTVSS to VTVS; a human IgG1 Fc domain, including a modified hinge region comprising a (CSS) sequence, and wild type CH2 and CH3 domains. The nucleotide and amino acid sequences of TRU-015 are set out in SEQ ID NO: 1 and 2, respectively.

[00130] The CHO cells that produce TRU-015 were cultured in a bioreactor using proprietary media. TRU-015 was purified using a series of chromatography and filtration steps including a virus reduction filter. The material was then concentrated and formulated with 20 mM sodium phosphate and 240 mM sucrose, with a resulting pH of 6.0. The composition is filtered before filling into glass vials at a concentration of 10 mg/mL. Each glass vial contains 5 mL of TRU-015 (50 mg/vial).

Dosage Form and Administration

[00131] TRU-015 is supplied in single-use, glass vials containing 50 mg TRU-015 (5 mL [10 mg/mL]) in a sterile, preservative-free, liquid formulation containing 20 mM sodium phosphate and 240 mM sucrose, with a pH of 6.0. TRU-015 is administered as an intravenous (IV) infusion. Dosing is done by body weight (mg/kg). Vials of TRU-015 are stored frozen at -20°C until use. Following thawing, vials are used immediately or stored at 2 to 8°C.

EXAMPLE 2
CD20-SPECIFIC BINDING MOLECULE ACTIVITY IN VITRO

[00132] In order to evaluate the efficacy of the CD20-specific SMIP in vivo, the in vitro effects of administration on cell-specific activity, such as Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) Activity, Complement Dependent Cytotoxicity (CDC) activity and apoptotic activity were first measured.

Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) Activity,

[00133] The ADCC activity of TRU-015 has been assessed against a B-cell target (BJAB B lymphoma cell line) using varying doses of TRU-015 or rituximab. The effect of TRU-015 on fresh human peripheral blood mononuclear cells (PBMC, which contain NK cells but no neutrophils) was also measured. Effector cells from 2 different donors demonstrated approximately 30% lysis at both 0.5 and 2.5 µg/ml (Figure 3). In this assay, TRU-015 was comparable to rituximab in its ability to induce lysis of CD20+ target cells via ADCC. The CD20-binding molecule similar to TRU-015 but having a proline to serine mutation at residue 331 (Pro331Ser) in the effector

region demonstrates ADCC activity while the construct having a mutation from proline to serine at residue 238 (Pro238Ser) is null for ADCC activity.

Complement Dependent Cytotoxicity (CDC) Activity of TRU-015

[00134] Complement activation has been reported to be associated with infusion reactions (van der Kolk, *Br. J Haematol.* 2001, 115:807-11) with rituximab. Additionally, disease activity in chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis may be related to complement activation. Therefore, CDC activity in TRU-015 has been attenuated to address these issues. To assess the level of CDC attenuation of TRU-015, CDC activity was assessed and compared to that of rituximab.

[00135] Complement dependent cytotoxicity is initiated by the binding of C1q, a constituent of the first component of the complement cascade, to the CH2 domain of TRU-015, when TRU-015 is bound to CD20, the target antigen. To evaluate CDC activity, TRU-015 was incubated with WIL2-S cells in the presence of rabbit complement [DynaL Biotech (Invitrogen), Brown Deer, WI] (Gazzano-Santoro, et al., *J Immunol. Meth.* 1997, 202:163-71). This experiment may also be carried out using human serum and human complement (C1q) (Quidel Corporation, San Diego, CA).

[00136] TRU-015 mediated killing of WIL2-S cells in a dose-dependent manner, showing approximately 30% lysis at 1 µg/ml, 50% lysis at 10 µg/ml and approximately 65% lysis at 1 µg/ml, while a control protein (human IgG) was unable to mediate CDC in these cells. The cytotoxic effect of TRU-015 on WIL2-s cells was complement dependent since TRU-015 in the absence of complement (media only) showed no cytotoxic activity. These results show that recruitment of the complement pathway is another mechanism by which TRU-015 exhibits cytotoxicity. However, compared with rituximab, TRU-015 was 10- to 100-fold less active in its relative depletion of CD20+ target cells via CDC, indicating that TRU-015 is successfully attenuated in its ability to lyse cells by CDC. Conversely, the CD20-binding molecule similar to TRU-015 but having a proline to serine mutation at residue 331 (P331S) in the effector region demonstrates no CDC activity while the construct having a

mutation from proline to serine at residue 238 (P238S) demonstrates CDC activity comparable to the TRU-015 construct (Figure 3).

[00137] These assays demonstrate the effector function of the SMIP molecules can be modulated by altering the sequence of the molecule to either improve, maintain, or delete certain effector functions.

Apoptotic Activity of TRU-015

[00138] TRU-015 and rituximab were tested for their ability to induce apoptosis in a CD20+ B-cell lymphoma line (Ramos B-cells). Induction of apoptosis was quantitated by binding of annexin V/propidium iodide supplied with a commercial assay kit (BD/Pharmingen) by use of a flow cytometry assay following the manufacturer's protocol. TRU-015 and rituximab were similar in their apoptotic activity, demonstrating approximately 60% cell lysis at both 10 and 20 µg/ml.

Binding Specificity

[00139] The specificity of TRU-015 binding to rat splenocytes, mouse splenocytes, monkey peripheral blood, and the CD20 expressing human B-cell lymphoma cell line WIL2-S was assessed with a FACS Caliber Flow Cytometer (BD/Pharmingen). High binding affinity was observed with TRU-015 on human WIL2-S cells and monkey peripheral blood, while no specific binding of TRU-015 was detected in the case of rat or mouse splenocytes. Directly FITC conjugated antibodies to human, mouse, and rat B-cell markers were used as controls for this experiment. Specific B-cell binding was observed in all 3 cell preparations when stained with commercially purchased antibodies to B-cell surface molecules. The results are summarized in Table 1 below and expressed as percent positive staining cells.

Table 1

	Control	CD3	CD19	CD45R	TRU-015	Rituximab
Rat spleen	9.0	52.2	ND	30.3	5.0	ND
Mouse spleen	0.14	31	40.5	ND	0.98	ND
Monkey peripheral blood (N=3, mean [SD])	0.2 (0.1)	ND	ND	ND	23.5 (3.9)	21.5 (3.3)
Human WIL2-S	0.43	ND	97	ND	66	ND

[00140] These results show that TRU-015 demonstrated significant effector function *in vitro* that is at least equivalent in its ability to induce lysis of CD20+ target cells via ADCC, compared with the CD20-directed monoclonal antibody, rituximab. In contrast, TRU-015 was 10- to 100-fold less active in its relative depletion of CD20+ target cells via CDC, compared with rituximab. In a flow cytometry assay, TRU-015 and rituximab were similar in their apoptotic activity.

EXAMPLE 3 EFFECT OF CD20-SPECIFIC BINDING MOLECULE ON A B-CELL TUMOR LINE IN VIVO

[00141] Compared with rituximab, TRU-015 demonstrates significant effector function *in vitro* that is at least equivalent in its ability to induce lysis of CD20+ target cells via ADCC. TRU-015 is less potent than rituximab in killing CD20+ target cells via CDC and is similar to rituximab in apoptotic activity. TRU-015 does not bind to mouse or rat CD20; thus, the activity of TRU-015 necessitating the mouse studies to be carried out with human cell lines.

[00142] To further establish the activity of TRU-015 against human cells, the ability of TRU-015 to inhibit the growth of established human CD20-expressing tumors has been examined, using the Ramos cell line (a human B-lymphoblastoid cell line derived from a Burkitt's lymphoma).

[00143] Female athymic nude mice were implanted with human CD20-expressing Ramos tumors. Eight days after implantation, mice were sorted into groups (n = 6-8 per group) with equivalent tumor volumes and were injected intravenously on days 0, 2, 4, 6, and 8 with human IgG as a control (100 µg) or with TRU-015 or rituximab (100 µg). Mean group tumor volume

was 370 mm³. Tumors were measured 3 times/week and tumor volumes calculated.

[00144] Administration of TRU-015 to mice with established Ramos tumor xenografts resulted in a reduction in tumor volumes and improved survival times compared with rituximab and control treated animals. Of the mice receiving TRU-015, 50% achieved complete regression of their tumors, with survival $\geq$ 90 days. None of the mice in the rituximab group were able to completely resolve their tumors. Median survival time for TRU-015 treated animals was 64.5 days, compared with 11 days and 8 days for rituximab and control treated animals, respectively.

[00145] Additional experiments using increased numbers of test animals provided additional statistically significant results. The total numbers of mice used per group was raised to n=40-44 animals and the mean average of survival time and change in tumor size calculated. Survival rates for the increased data sets improved to 90 days for TRU-015 treated animals and approximately 50 days for rituximab treated mice. Mean baseline tumor size was 231 mm³. Analysis of the presence of tumors in these animals showed that approximately 50% of TRU-015 mice remained tumor free for 90 days while mice receiving rituximab or control treatment were not tumor free.

[00146] Further experiments were carried out by implanting mice with B cell lines which have demonstrated resistance to killing by rituximab. Athymic nude mice were implanted with 5×10^6 Daudi tumor cells which are resistant to killing by rituximab and mice were allowed to develop tumors. Seven days post-implantation mice were divided into groups and given treatment on days 0, 2, 4, 6 and 8 with TRU-015 (100 μ g), rituximab (100 μ g), control HuIgG (100 μ g), or PBS. Dose studies were also performed using doses of 30, 300 and 1000 μ g/dose. Tumors were measured 3 times/week and tumor volumes calculated.

[00147] Administration of TRU-015 to mice with established Daudi tumor xenografts resulted in a reduction in tumor volumes and improved survival times compared with rituximab and control treated animals. Mice receiving TRU-015 at the 1000 μ g dose demonstrated a survival rate of approximately

85% 30 days after implantation, decreasing to approximately 65% by day 40. Mice receiving 300 µg TRU-015 per dose showed a survival rate of 85% at day 40, whereas animals receiving 100 µg TRU-015/dose had a survival rate of approximately 65% by day 25, decreasing to 50% at day 40, and showing a median survival time (MST) of approximately 36 days. The MST could not be calculated for the groups receiving 1000 and 300 µg TRU-015 as over 50% of the group members survived longer than the assays were carried out. Mice receiving 30 µg TRU-015 demonstrated approximately 25% survival rate at day 25, showing a MST of 23 days.

[00148] Rituximab treated animals demonstrated lower survival rates compared to animals receiving TRU-015. Animals receiving rituximab at 1000 µg/dose had a survival rate of approximately 65% at day 20 decreasing to 25% at day 40, with a MST of 24 days. Mice receiving 300 µg rituximab/dose showed a 50% survival rate at day 20 decreasing to 25% by day 40, with a MST of 24 days. Mice receiving either 100 µg rituximab or 30 µg rituximab/dose both demonstrated a 25% survival rate at day 20 which decreased to approximately 10% survival by day 40, showing a median survival time of 17 and 16 days, respectively.

[00149] Thus, the TRU-015 anti-CD20 SMIP is effective at killing B cell tumors that are resistant to killing by the anti-CD20 chimeric antibody rituximab and significantly prolonging the survival of time of TRU-015 treated animals.

[00150] To determine a mechanism by which CD20 might be exerting this effect, natural killer (NK) cell depletion experiments were performed on mice receiving Ramos tumor grafts. Mice were implanted with Ramos tumor lines as described above and on days 0, 4, 8 and 12 all mice were given anti-Asialo GM1 IV antibody (WAKO, Dallas, TX) to deplete NK cells. Mice were then given either TRU-015, rituximab or HulgGIV on days 1, 3, 5, 7 and 9.

[00151] Mice given TRU-015 alone demonstrated a 50% survival rate at day 15, decreasing to approximately 30% at day 35 while mice receiving TRU-015 and NK cell depleting antibody demonstrated a survival rate of approximately 40% at day 15, decreasing to approximately 20% by day 25.

Animals receiving rituximab alone demonstrated a survival rate of approximately 50% at day 15, decreasing to 10% by day 27, while mice receiving rituximab plus NK cell depleting antibody showed a survival rate of 30% at day 15, decreasing to 10% at day 20.

[00152] These results demonstrate that NK cells may play some role in the mechanism of action of both TRU-015 and rituximab, since depletion of NK cells decreases the efficacy of the B cell depleting treatment.

EXAMPLE 4 SINGLE -DOSE ADMINISTRATION OF CD20-SPECIFIC BINDING MOLECULE TO NON-HUMAN PRIMATES

[00153] The results described above indicate that TRU-015 is effective at depleting B-cells *in vitro*. To determine the efficacy of B-cell depletion *in vivo*, cynomolgus monkeys were infused with CD20 specific SMIP and the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the agent measured.

[00154] In the initial treatment regimen, cynomolgus monkeys (n=2/group) received a single IV dose of 10 mg/kg of TRU-015 or 2 other preclinical versions of TRU-015. The percentage of B-cells in the peripheral blood was determined utilizing a non-optimized flow cytometry protocol to follow CD20+ and CD40+ cells. All 6 animals demonstrated significant depletion of peripheral B-cells and substantial recovery by Day 35.

[00155] To measure pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamics (PD) of TRU-015 *in vivo*, monkeys were injected IV with either a single dose of 10 mg/kg TRU-015, another preclinical CD20-directed candidate, rituximab, or PBS (n = 3/group). Peripheral blood was taken at baseline, then post dose at 1 and 3 days, weekly for 12 weeks, and every 2 weeks for an additional 12 weeks, to be analyzed by flow cytometry. In this study, rapid depletion of B lymphocyte subsets from the peripheral blood was observed with TRU-015 and rituximab. B-cell recovery with TRU-015 was comparable to rituximab as measured by return of CD40+ or CD20+ cells. The returning cells, however, had less CD20 expression. No adverse safety events related to TRU-015 administration occurred during the treatment.

[00156] A dose range study was then performed, in which 18 cynomolgus monkeys (n=3/group) were injected IV with a single dose of TRU-015 (0.01, 0.1, 1.0, or 10 mg/kg) or rituximab (10 mg/kg) or PBS. Peripheral blood samples were taken at various time points and analyzed by flow cytometry. CD19 and CD20 were among the markers evaluated to assess response and recovery.

[00157] After a single IV administration, the rituximab group and the high dose TRU-015 groups (1.0 and 10 mg/kg) tended to produce similar initial responses in circulating B-cells. In general, B lymphocyte subsets CD19+ and CD20+ in peripheral blood were effectively depleted in all 3 of these treatment groups. The results of the study are shown in Figure 1A.

[00158] Further analysis of the course of B cell depletion demonstrated that subjects receiving TRU-015 exhibited B cells levels at approximately 30% of baseline levels as far as day 100 post infusion. Depletion was maintained to approximately 55% of baseline levels by day 200, while the rituximab treated groups showed B cell depletion at approximately 60% of baseline at day 200 (Figure 1B).

[00159] Results of this dose ranging trial demonstrate that response to TRU-015 is dose dependent. The rituximab group and the 10 mg/kg TRU-015 group showed similar responses in circulating B-cells, with the pattern of B-cell depletion in the 10 mg/kg group replicating that seen in the previous treatment. In general, both were equally effective in depleting B lymphocyte subsets in peripheral blood. Lower doses of TRU-015 demonstrated a dose response, with the 1 mg/kg dose resulting in depletion of B-cells post dose but with a more rapid recovery than the higher dose, the 0.1 mg/kg dose resulting in only partial depletion, and the 0.01 mg/kg dose having no apparent effect.

[00160] For PK and PD analysis in the dosed treatments, serum samples from cynomolgus monkeys were analyzed via a flow cytometry-based assay to determine plasma concentration following a single IV injection (slow bolus over 5 minutes) of rituximab at 10 mg/kg or TRU-015 at 10, 1, 0.1 million gallon outlining the idea of or 0.01 mg/kg. Serum samples were collected before dosing, at 5 and 30 minutes post dose, at 4, 24, 72, and 168 hours

post dose, and on study days 10, 14, 21, and 28. The plasma concentrations of TRU-015 at doses of 10 mg/kg and 1 mg/kg vs. time were compared with rituximab at 10 mg/kg. TRU-015 and rituximab demonstrated similar plasma concentration levels, with the highest level, TRU-015 at approximately 400 mg/ml at time 0 while rituximab was approximately 450 mg/ml. Plasma concentration of the two compounds decreased similarly to approximately 100 mg/ml at 72 hours post administration. Both rituximab and TRU-015 (10 mg/kg dose) were still detectable in plasma at 168 hours post administration. At the lower dose of TRU-015, the compound was modestly detectable in plasma. Table 2 shows the PK parameters from this treatment regimen.

[00161] Table 2

Dose Group		C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₈ (ug-hr/mL)	AUC _{0-inf} (ug-hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	T _{1/2} (hr)
Rituximab 10 mg/kg	Mean	466	28,126	28,134	0.390	57
	SD	139	9,824	9,826	0.151	1
TRU-015 10 mg/kg	Mean	409	27,096	27,596	0.365	114
	SD	26	2,338	2,782	0.038	41

AUC = area under the concentration-time curve, (ug-hr/mL); C_{max} = maximum concentration; SD = standard deviation; T_{1/2} = half-life

[00162] Thus, this study demonstrates that the effects of TRU-015 are dose dependent, reversible, and reproducible.

EXAMPLE 5 ADMINISTRATION OF TRU-015 TO HUMAN PATIENTS

[00163] To evaluate the PK and PD of TRU-015 in human subjects, forty individuals with rheumatoid arthritis have been treated with a single dose of TRU-015, ranging from 0.015 to 15 mg/kg. TRU-015 was administered to patients in a single intravenous dose over a time period ranging from 15 minutes to 12 hours. Patients received doses as follows: Cohort 1 – 0.015 mg/kg, Cohort 2 – 0.05 mg/kg, Cohort 3 – 0.15 mg/kg, Cohort 4 – 0.5 mg/kg, Cohort 5 – 1.5 mg/kg, Cohort 6 – 5 mg/kg, Cohort 7 – 15 mg/kg and Cohort 8

- 5 mg/kg. Impact on circulating B cells was determined by measuring CD19+ cells in peripheral blood by flow cytometry at various timepoints after TRU-015 infusion. B lymphocyte depletion was demonstrated in these patients in a dose-related manner, expressed by both the degree and duration of B lymphocyte reduction. (Figure 2). Results showed that patients in cohorts 6 and 7 receiving a single dose of 5 mg/kg and 15 mg/kg of TRU-015, respectively, demonstrated almost complete B cell depletion for up to 4 weeks post infusion. Patients receiving 1.5 mg/kg TRU-015 showed less than 15% B cell recovery over a 4 week period while patients receiving 0.5 mg/kg exhibited B cells at approximately 45% baseline levels by the end of 4 weeks. No PK data was available from these studies.

[00164] These results indicate that TRU-015 administration to human subjects over a range of doses effectively reduces B-cell populations in patients in need of such treatment.

EXAMPLE 6

CD20-SPECIFIC SMIP TREATMENT IN IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHY

[00165] Current management of idiopathic inflammatory myopathy (IIM) involves initial therapy with high dose corticosteroids, typically at doses of at least 1 mg/kg/day of prednisone. Methotrexate and azathioprine are often used in combination with corticosteroids for those with either poor prognostic factors or for those resistant to corticosteroids. Intravenous immunoglobulin, cyclophosphamide, cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil, tumor necrosis factor (TNF) antagonists, chlorambucil, and combinations of the above have been used. Most drugs are used without the support of data from controlled trials (Miller, *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. 15th ed. 1614, 2005).

[00166] Recently, Levine (*Arthritis Rheum.* 2005, 52:601-607) published data demonstrating that treatment with the B-cell depleting agent, rituximab, improved the myositis in a cohort of 6 DM patients. Furthermore, anecdotal

reports of patients with highly refractory polymyositis have improved with B-cell depleting therapy.

[00167] To determine the effects of CD20-specific SMIPs on the progression of IIM, human patients are treated with an exemplary SMIP, TRU-015, and followed for disease course, B-cell depletion, B-cell recovery and other effects of CD20-specific SMIP treatment.

[00168] Patients in one treatment group receive either placebo or TRU-015 at a single dose of 5 mg/kg. Patients in a second treatment group are randomized to receive two doses of either placebo or TRU-015 at 5 mg/kg, the first dose administered at Baseline and the second on Day 7. Patients in a third treatment group are randomized to receive either placebo or TRU-015 at a single dose of 15 mg/kg. At least 6 subjects with active polymyositis (PM) or dermatomyositis (DM) are enrolled in each treatment group. Each group includes approximately 4 active-treated and 2 placebo-treated subjects.

[00169] Subjects are evaluated for a minimum of 12 weeks. Subjects with evidence of B-cell depletion are assessed every 4 weeks to monitor disease activity and B-cell recovery. B-cell depletion is defined as a decrease in absolute B-cell count below the lower limit of the normal range. B-cell recovery is defined as a return of absolute B-cell count to either of the following: 1) 70% of subject's baseline value; or 2) normal range.

[00170] Before administration of the CD-20-specific SMIP, baseline assessments of disease and other health parameters are obtained. Baseline assessments include measurement of concomitant medication, vital signs (blood pressure, pulse, temperature and respiratory rate), targeted physical examination, manual muscle testing, spirometry, subject global assessment/physician global assessment, disability index by HAQ, Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), flow cytometry, hematology profile (CBC with differential and platelet count), urinalysis, chemistry profile (electrolytes, BUN, creatinine, alkaline phosphatase, total protein, and albumin), LFTs (AST, ALT, LDH), muscle enzymes (CPK, aldolase), quantitative immunoglobulins, blood sample for genotyping, and serum sample for study drug concentration and testing for antibody to TRU-015.

[00171] Each subject is pre-medicated with methylprednisolone (e.g., SOLUMEDROL® 100 mg IV), acetaminophen, and an antihistamine (e.g., diphenhydramine, loratadine, or similar product) prior to dosing with TRU-015 or placebo. The physician evaluates each subject and determines the appropriate dose of these pre-medications. The subject then receives the appropriate dose of TRU-015 or placebo by IV infusion.

[00172] The subject is assessed in follow-up assessments on Days 1, 7, 14, 28, 47, 56, 70 and 84. Subjects continue to be followed beyond Day 84 at 28-day intervals as deemed clinically appropriate. Subjects are followed at least until B-cell recovery.

[00173] Appropriate quantities of TRU-015 are administered to subjects by IV infusion. Dosing of TRU-015 is by body weight (mg/kg). Any subject weighing 110 kg or more, however, is considered to weigh 110 kg for the purposes of dose calculation. TRU-015 is prepared in glass IV bottles with diluent (e.g. 0.9% Sodium Chloride, USP). Infusions of compound are initiated at a rate of 25 mL per hour. After 30 minutes, if no toxicities have been observed, the rate may be increased to 50 mL per hour. The rate may be increased by 25 mL per hour every 20-30 minutes as tolerated (not to exceed 250 mL per hour).

[00174] At Day 1 (18 – 24 hours post-dose) patients are assessed for the following procedures: concomitant medications, adverse event assessment, vital signs (blood pressure, pulse, temperature, and respiratory rate), targeted physical examination, flow cytometry, and serum for study drug concentration.

[00175] At Day 7 (1 week) patients are assessed for the following procedures: concomitant medication, adverse event assessment, vital signs, targeted physical examination, flow cytometry, hematology profile (CBC with differential and platelet count), urinalysis, chemistry profile (electrolytes, BUN, creatinine, alkaline phosphatase, total protein, and albumin), LFTs (AST, ALT, LDH), muscle enzymes (CPK, aldolase), and serum sample for study drug concentration.

[00176] At Day 14 (2 weeks), Day 28 (4 weeks), Day 42 (6 weeks), Day 56 (8 weeks), Day 70 (10 weeks), Day 84 (12 weeks), and every 4 weeks thereafter, subjects are assessed for the following procedures: concomitant medication, adverse event assessment, vital signs, targeted physical examination, manual muscle testing, spirometry (Day 84 only), subject global assessment/physician global assessment, disability index by HAQ, Myositis Disease Activity Assessment Tool and quantitative immunoglobulins (Week 24 only).

[00177] Each of the following disease activity measures will be evaluated for treatment effect: physician global activity assessment; subject global activity assessment; muscle strength: evaluation of 15 muscle groups (neck flexors, deltoids, biceps, wrist extensors, gluteus maximus, gluteus medius, quadriceps, ankle dorsiflexors), each scored on the Kendall 10-point scale; physical function: Health Assessment Questionnaire (HAQ) disability index; muscle-associated enzymes: CPK, aldolase, AST, ALT, LDH; extra-muscular activity assessment: composite of 6 visual analog scales from the Myositis Disease Activity Assessment Tool evaluating constitutional, cutaneous, gastrointestinal, articular, cardiac, and pulmonary activity.

[00178] In addition to the individual outcome measures, subjects are evaluated as to whether they achieve the composite response criteria put forth by the International Myositis Assessment and Clinical Studies (IMACS) group (Rider, *Arthritis Rheum.* 2004, 50:2281-90). These preliminary response criteria define a responder as an individual with 20% or greater improvement in at least 3 of the 6 core set measurements (listed above), with no more than 2 of the criteria worse by 25% or more. If muscle strength is worse by 25% or more, the subject cannot be considered a responder.

Primary Clinical Response Assessments

[00179] The primary evaluation for clinical response is improvement of muscle enzyme levels. The primary efficacy analysis is measured as a comparison of the improvement of CPK using an area under the curve (AUC) analysis from baseline through 12 weeks, comparing TRU-015-treated subjects with those receiving placebo. Mean CPK and aldolase levels,

percent decrease in CPK and aldolase, and time to meaningful improvement (30% decline from baseline) are also evaluated.

[00180] A secondary evaluation is based on improvement in muscle strength as determined by manual muscle testing of 15 muscle groups described above, based on improvement of the manual muscle testing score using an AUC analysis from baseline through 12 weeks, comparing TRU-015-treated subjects with those receiving placebo. Additionally, mean muscle strength, percent change in muscle strength, and time to meaningful improvement (12% improvement from baseline) is evaluated. Time to 15% improvement is also evaluated.

[00181] Each of the other individual response measures is also evaluated. Mean improvement, percent change, and time to meaningful improvement are assessed using physician and subject global assessments, HAQ disability index, muscle enzymes (other than CPK and aldolase), and extra-muscular activity.

EXAMPLE 7

CD20-SPECIFIC SMIP TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

[00182] In patients with RA, B-cells undergo antigen-dependent clonal expansion, affinity maturation, and differentiation into plasma cells, and produce rheumatoid factor, a well-recognized prognostic factor for aggressiveness of RA. Immune complex-mediated inflammation and antigen presentation are additional roles of B-cells that are believed to play a role in the pathogenesis of RA. In studies with human RA synovium-SCID mouse chimera, T cell activation was shown to be B-cell dependent (Takemura et al., *J Immunol.* 2001, 167:1072-80).

[00183] TRU-015 has been adapted for use in inflammatory diseases through attenuation of cell killing by complement dependent cytotoxicity (CDC). Potent ADCC activity, however, has been maintained in TRU-015, and response to TRU-015 may not be as sensitive to CD16 polymorphisms.

[00184] To assess the effects of CD20-specific SMIPs on patients with rheumatoid arthritis, two studies are undertaken using an exemplary SMIP, TRU-015.

[00185] In a single dose administration, subjects receive a single intravenous (IV) infusion of TRU-015, in a dose escalating fashion, at one of the following levels (≥ 4 subjects per cohort): 0.015, 0.05, 0.15, 0.5, 1.5, 5, 15, and 30 mg/kg. Active RA was not required. The agent is administered intravenously as described above for treatment of IIM, using the same formulation and similar infusion rates.

[00186] Preclinical evaluations are performed, collecting the following data: concomitant medication, adverse events as described above, targeted physical examination, vital signs (blood pressure, pulse, temperature and respiratory rate), flow cytometry, hematology profile (CBC with differential and platelet count), coagulation profile (PT/PTT), urinalysis, chemistry profile (electrolytes, BUN, creatinine, AST, ALT, alkaline phosphatase, total protein, and albumin), quantitative immunoglobulins, rheumatoid factor/CCP antibodies, genotyping, serum sample to assess drug concentration and testing for antibody to TRU-015, and serum bank, i.e. banking of serum samples on particular dates for assessment.

[00187] At Day 1 (18 – 24 hours post-dose) patients are evaluated for the following concomitant medications, adverse event assessment, targeted physical examination, vital signs, flow cytometry, hematology profile, coagulation profile (PT/PTT), urinalysis, chemistry profile, serum to assess drug concentration

[00188] At Day 3 (72 hours) patients are evaluated for the following: concomitant medications, adverse event assessment, targeted physical examination, vital signs, flow cytometry, hematology profile (CBC with differential and platelet count), serum to assess drug concentration.

[00189] Day 7 (1 week), Day 14 (2 weeks), Day 21 (3 weeks), Day 28 (4 weeks) Subjects will have the following procedures completed: concomitant medication adverse event assessment, targeted physical examination, vital

signs, flow cytometry, hematology profile (CBC with differential and platelet count), coagulation profile (PT/PTT) [Day 7, Day 14 and Day 28], urinalysis [Day 7, Day 14 and Day 28], chemistry profile [Day 7, Day 14 and Day 28], quantitative immunoglobulins [Day 28 only], rheumatoid factor/CCP antibodies [Day 14 and Day 28], serum sample to assess drug concentration [and testing for antibody to TRU-015 on Day 28], Serum bank [Day 28 only]

[00190] Subjects with evidence of B-cell depletion will continue assessments as described above at 6 weeks, 8 weeks, 10 weeks, and 12 weeks, until there is evidence of B-cell recovery. Evaluations include the above and additionally, coagulation profile (PT/PTT) [Week 8 and Week 12], urinalysis [Week 8 and Week 12], chemistry profile [Week 8 and Week 12], quantitative immunoglobulins [Week 8 and Week 12], rheumatoid factor/CCP antibodies [Weeks 8 and 12 only], serum sample to assess drug concentration [Week 6 and Week 8 only] and testing for antibody to TRU-015 [Week 8 only], and Serum bank [Week 12 only].

[00191] *Active disease study:* Patients in the first treatment group are randomized to receive either placebo or TRU-015 at single dose of 5 mg/kg. Patients in the second treatment group are randomized to receive two doses of either placebo or TRU-015 at 2.5 mg/kg, the first dose administered at Baseline and the second on Day 7. Patients in the third treatment group are randomized to two doses of either placebo or TRU-015 at 7.5 mg/kg, the first dose administered at Baseline and the second on Day 7. Patients in the fourth treatment group of are randomized to receive either placebo or TRU-015 at a single dose of 15 mg/kg. At least 6 subjects with active PM or DM are enrolled in each treatment group. Each group includes approximately 10 active-treated and 2 placebo-treated subjects.

[00192] In addition to the pre-clinical evaluation performed above, patients in this treatment group, having active RA, are assessed for the following: Complete joint assessment (replaced joints should not be evaluated), Subject global assessment/Physician global assessment, Subject assessment of pain, Disability index by Health Assessment Questionnaire (HAQ), Duration of morning stiffness, CRP and ESR.

[00193] Each patient is pre-medicated with methylprednisolone (e.g., SOLUMEDROL 100 mg IV), acetaminophen and an antihistamine as described above in Example 3.

[00194] Subjects are monitored for a minimum of 4 weeks. Subjects with evidence of B-cell depletion will have assessments every 2 to 4 weeks thereafter to monitor B-cell recovery.

EXAMPLE 8
CLINICAL ASSESSMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS
AFTER TREATMENT WITH TRU-015

[00195] Treatment of RA patients was carried out as described in Example 7 and the effects of TRU-015 treatment were assessed as far out as 42 weeks post-infusion. At least four patients per group received either 0.015, 0.05, 0.15, 0.5, 1.5, 5, 15, or 30 mg/kg (15 mg/kg treatment 2X week) TRU-015. Pharmacokinetic (PK) data were obtained for TRU-015 in these patient groups. Table 3 shows the relative PK data for groups receiving 0.5, 1.5, 5, 15 or 2X 15 mg/kg TRU-015.

Table 3

Group Mg/kg	AUC _{INF} (mcg*hr/mL)	C _{max} (mcg/mL)	Half-life	Half-life
			hr	CV%
0.5	1,342	13.8	281	59.1
1.5	7,082	58.2	282	26.5
5	18,140	169	315	28.6
15	71,753	550	484	42.1
2 x 15	144,670	643	352	7.5

[00196] The terminal half-life of TRU-015 ranged from 281-484 hours, showing that TRU-015, even at low doses, has a long half-life *in vivo*, which increases with an increase in dosage. Additionally, no dose-limiting toxicity or serious adverse events were associated with TRU-015 administration. Few adverse side effects of TRU-015 treatment were reported, which included