



No. 10-110046-00005-0000

Fecha: 2011-09-16 12:14:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 42

FORMULARIO UNICO 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

Número del expediente: 10-110.046

Solicitante: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY y PFIZER INC

SOLICITUD
PUBLICADA

Apoderado: CARLOS REYNALDO OLARTE GARCIA

Título de la nueva creación o denominación del signo: ANTICUERPOS MONOCLONALES AISLADOS O PORCIONES DE UNIÓN A ANTÍGENOS, QUE SE UNEN ESPECIFICAMENTE A LA INTEGRINA α5-β1, Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DE LOS MISMOS

Gaceta:

629

③

OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

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

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.

110091254

Fecha

16/09/2011

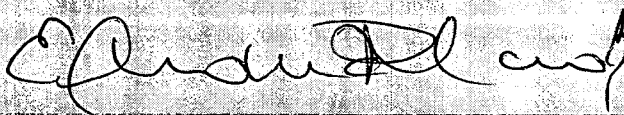
⑥ ANEXOS

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

⑦

NOMBRE ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ

FIRMA:



C.C. 51.975.664

TP. 83823



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señor Director,

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 10 110046

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"ANTICUERPOS MONOCLONALES AISLADOS O
PORCIONES DE UNION A ANTIGENOS, QUE SE UNEN
ESPECIFICAMENTE A LA INTEGRINA ALFA 5-BETA1, Y
COMPOSICIONES FARMACEUTICAMENTE
ACEPTABLES DE LOS MISMOS."

Solicitante : BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY Y PFIZER INC.

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 629 del 20 de junio 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 "ANTICUERPOS MONOCLONALES AISLADOS O PORCIONES DE UNION A ANTIGENOS, QUE SE UNEN ESPECIFICAMENTE A LA INTEGRINA ALFA 5-BETA1, Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES DE LOS MISMOS.", cuyos titulares son BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY Y PFIZER 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 MONOCLONALES QUE SE UNEN A LA INTEGRINA ALFA 5 BETA1. 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 06 de septiembre de 2010 reivindicando prioridad bajo la solicitud US20080026207 del 2008-02-05; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 629 del 20 de junio de 2011, cuya publicación internacional corresponde a la WO 2009100110 del 2009-08-13.
- 2.2. La solicitud colombiana 10 110046 objeto de la presente oposición se refiere a un anticuerpo humano aislado de longitud completa de la subclase IgG1 que presenta al menos una mutación en la región Fc, que exhibe una mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) que el anticuerpo idéntico sin al menos una mutación en la región Fc, y que es capaz de unirse a la integrina humana $\alpha 5 \beta 1$ con una KD de 5×10^{-7} M o menos.
- 2.3. Con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN que consagra: "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", tenemos que 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 afectan la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO 2007134876 publicada el 29 de noviembre de 2007. ✓

2.4. Ahora bien, el documento D1, se refiere a polipéptidos recombinantes humanos o humanizados que se unen a la integrina $\alpha 5 \beta 1$ con alta afinidad y función de bloqueo y enseña aplicaciones farmacéuticas y de diagnóstico de los polipéptidos. Dicho documento D1 revela anticuerpos humanos anti integrina $\alpha 5 \beta 1$ generados a partir de la biblioteca "HuCAL gold". Los anticuerpos que tuvieron mejor puntaje en la inducción de apoptosis y bloqueo total de adhesión celular fueron analizados por afinidad, en la que uno de los clones, MOR04055, exhibe una K_d de 0,9 nM como Fab monovalentes y de 0,5 nM en formato IgG1. Los anticuerpos se convirtieron en moléculas completas IgG1 y demostraron bloquear la formación del tubo, la migración, y ser antiangiogénicos en el modelo "3D in vivo spheroid surrogate model of angiogenesis".

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 10 110046 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con el más importante de los tres requisitos necesarios para su protección, "La Novedad".

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

2.6.1. **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, 05 de febrero de 2008 ya era conocido, ya que teniendo en cuenta que la capacidad de inducir ADCC se considera inherente a estos anticuerpos IgG1 que se unen a la integrina $\alpha 5 \beta 1$ nativos en la superficie de la célula, eran parte del arte anterior con base en el documento D1, anticuerpos humanos aislados de

longitud completa de la subclase IgG1 que presenta al menos una mutación en la región Fc, que exhibe una mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) que el anticuerpo idéntico sin al menos una mutación en la región Fc, y que es capaz de unirse a la integrina humana $\alpha 5 \beta 1$ con una KD de 5×10^{-7} M o menos; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7. 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 el más importante de los tres requisitos necesarios para su protección, “La Novedad”.

2.8. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada “ANTICUERPOS MONOCLONALES AISLADOS O PORCIONES DE UNION A ANTIGENOS, QUE SE UNEN ESPECIFICAMENTE A LA INTEGRINA ALFA 5-BETA1, Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES DE LOS MISMOS.”, cuyos titulares son BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY Y PFIZER INC, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 629 del 20 de junio 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 2007134876 publicada el 29 de noviembre 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. Podér 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 2007134876 publicada el 29 de noviembre de 2007.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Director,

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0091254

Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2011 - 11:34:47

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	382192473	27/07/2011	2.432.000.00

*** 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. 10-110046-00005-0000

Fecha: 2011-09-16 12:14:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 42

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

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

, Septiembre 16 de 2011 - 11:34:47



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. 10 110.046, titulada "**ANTICUERPOS MONOCLONALES AISLADOS O PORCIONES DE UNIÓN A ANTÍGENOS, QUE SE UNEN ESPECIFICAMENTE A LA INTEGRINA $\alpha 5 - \beta 1$, Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DE LOS MISMOS**", cuyo titular es **BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY** y **PFIZER INC.** publicada en la gaceta No. 629 del 20 de Junio 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 8 días del mes de Septiembre de 2011.

PROCAPS S.A.

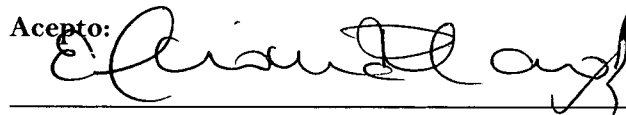

C.C. N° 16'251.923
 NIT: 890.106.527-5
 Representante Legal

APROBADO

- 8 SEP 2011

PROCAPS S.A.

Acepto:



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

NOTARIA 3^{era} NOTARIA TERCERA DEL CIRCULO DE BARRANQUILLA
DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Ante el Notario Tercero de Barranquilla se presento:
WALTER TANAKA FATEKAWA
identificado con: CC 16.251-9023 PALMIRA
Y declaro que el contenido del anterior Documento es cierto
y suya la firma que lo respalda.
Barranquilla: 12 SET. 2011

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
NOTARIA TERCERA DEL CIRCULO
DE BARRANQUILLA
NOTARIO WALTER TANAKA FATEKAWA

Barranquilla, 12 de Sep/bre de 2011 Hr:11:50:22



***** 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

05*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA, MERCANTIL: 24,802.



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

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

Correo

electrónico:

mlozada@procaps.com.co

Pagina Web:

Teléfono:

3719272

C E R T I F I C A

DURACION: Que la sociedad no se halla disuelta y su término de duración 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, importación y comercialización de alimentos procesados y suplementos dietarios. b) La fabricación de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. c) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. d) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. e) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. f) La compra, venta, exportacion, fabricacion, importacion, distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. g) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c), d) y e) antes descritos. h) Prestar los servicios de asesorias y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion,

***** 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.

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.

COMERCIO
DE BARRANQUILLA

CAPITAL

Nro Acciones

Valor Accion

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 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 representa-

***** 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

05*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

***** 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.

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.

DE BARRANQUILLA
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
2. Minski Gontovnik Meyer
3. Minski Gontovnik Jose

CC.*****7,463,982

CC.*****7,461,324

CC.*****8,671,834

Suplentes

1. Minski Zirberblum Elliot
2. Minski Deitel Daniel

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

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



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

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

3. Minski Sharon

PA.*990,212,082,805

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS

***** 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.

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. 158 del 17 de Junio de 2011 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 23 de Junio de 2011 bajo el No. 170,929 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Suplente Rodríguez Rey Jose Luis	CC.*****72,001,912

C E R T I F I C A

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

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



***** Pag. 5
 C A M A R A D E C O M E R C I O
 D E B A R R A N Q U I L L A
 05*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008,
 otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente
 se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008
 bajo el No. 3,748 del libro respectivo,-----

***** 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.

Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que comparece en su condicion de Presidente y Representante Legal de la Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda facultada para firmar, como tambien los demas documentos relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.

C E R T I F I C A

Que 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 caracter 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, Endose 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 trámite necesario para el cabal cumplimiento del presente mandato.

C E R T I F I C A
COMERCIO
DE BARRANQUILLA

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 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



***** Pag. 6

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

05*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Que 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 LEON, 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 está 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 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

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

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

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

que, 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

Amoroso



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 November 2007 (29.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/134876 A2

(51) International Patent Classification:
C07K 16/00 (2006.01)

Berlin (DE). **PETRUL, Heike** [DE/DE]; Richard-Sorge
Strasse 72, 10249 Berlin (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/004648

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 21 May 2007 (21.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06010779.4 24 May 2006 (24.05.2006) EP

(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, MT, 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).

(71) Applicant (for all designated States except US): **BAYER
SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(71) Applicant: **MORPHOSYS AG** [DE/DE]; nsus-Christ-
Str. 48, 82152 Martinsried/Planegg (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MENRAD, An-
dreas** [DE/GB]; 141 Mainstreet Witchford, Elg, Cambs,
Cambridgeshire CB6 2HP (GB). **WILLUDA, Jörg**
[DE/DE]; Platanenstr. 3, 13156 Berlin (DE). **BOSSLET,
Klaus** [DE/DE]; Im Amseltal 57, 13465 Berlin (DE).
ZOPF, Dieter [DE/DE]; Neuwerker Weg 15a, 14167

Published:

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

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



WO 2007/134876 A2

(54) Title: HIGH AFFINITY HUMAN AND HUMANIZED ANTI- $\alpha 5\beta 1$ INTEGRIN FUNCTION BLOCKING ANTIBODIES
WITH REDUCED IMMUNOGENICITY

(57) Abstract: The present invention relates to recombinant human or humanized polypeptides which bind to $\alpha 5\beta 1$ integrin with
high affinity and blocking function. Further, diagnostic and pharmaceutical applications of the polypeptides are disclosed.

Figure 17: Tumor Targeting of the affinity optimized anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibodies (IgG4-Pro).

Anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibodies were radiolabeled with Iodine-125 (1min, 5 Iodogen method). Remaining immunoreactivity was determined to be 75-80% and 3 μ g labelled antibody were injected into HT29 $\alpha 5$ xenografted nude mice.

A: Tumor uptake of IgG1 MOR04974, MOR04975 and controls (reference 10 antibody IIA1 and anti-lysozyme MOR03207), B: Tumor uptake of IgG1

MOR04977 and controls.

Antibody uptake of the anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibodies was as similar as for IIA1 and significantly higher compared to the irrelevant IgG1 MOR03207. We 15 conclude from this result that the anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibodies specifically target the $\alpha 5\beta 1$ integrin-positive HT29 $\alpha 5$ xenografts.

Figure 18: Analysis of the optimized anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin IgG antibodies in the 3D in vivo spheroid surrogate model of angiogenesis.

Matrigel plugs containing spheroids of defined endothelial cell number 20 together with VEGF and FGF2 were implanted subcutaneously into SCID mice. EC-Sprouting and vessel formation of a complex network with the mouse vasculature was analyzed after treatment with the optimized human anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibodies and control antibodies. The human IgG MOR04974 and MOR04975 were as efficacious as IIA1.

The invention is further illustrated in the Examples. The following Examples are, however, not to be understood as a limitation.

Examples

5 1. Generation of function blocking anti- $\alpha 5 \beta 1$ integrin Antibodies

1.1 Screening strategies

The mouse monoclonal antibody IIA1 binds to a conformational epitope of $\alpha 5 \beta 1$ integrin which is only present on activated living (endothelial) cells. To cover both selectivity and functional activity, a screening path composed of alternate pannings on isolated antigen and antigen-expressing cells in combination with functional cell-based screening assays was established for the identification of HuCAL[®] GOLD derived lead antibody candidates in the Fab format:

15 1. Selection of anti- $\alpha 5 \beta 1$ integrin binding Fab antibody fragments by phage display using the HuCAL[®]-Gold Library (MorphoSys). Panning experiments were performed on isolated antigen and antigen-expressing cells. Based on the amino acid sequences of the best antibody clones sublibraries were generated by randomization of either the VL-CDR3 or the VH-CDR2 using human CDR sequences and from which in further panning experiments even advanced binders were selected. Additional clones were obtained by cloning combinations of light and heavy chains containing interesting VL-CDR3 and VH-CDR2 in one antibody molecule ("X-cloning").

25 2. Screening of enriched Fab-antibodies was done as the following. Binders of all pannings were tested for ELISA-binding on $\alpha 5 \beta 1$ integrin-positive and $\alpha 3 \beta 1$ integrin-negative cells. ELISA positive clones were then further analysed for cell binding in FACS experiments on $\alpha 5$ -overexpressing cells and $\alpha 5$ -negative cells. Suitable clones were then analysed in functional assays for i) cell adhesion to fibronectin ii) induction of apoptosis of HUVEC

30

(human umbilical vein endothelial cells) and/or HDMVEC (human dermal vascular endothelial cells) iii) Affinity measurement and FACS competition assay with reference antibody IIA1 and iv) species crossreactivity.

5

1.2 Tool generation and assay development

$\alpha 5$ -integrin chain cDNA

The cDNA for the human $\alpha 5$ -chain was purchased from RZPD (IMAGE-ID 6821577) and cloned into the pcDNA3-expression vector (INVITROGEN) according to standard methods.

Purified integrin receptors

Detergent-solubilized human integrin receptors $\alpha 5\beta 1$ (Chemicon CC1052) and $\alpha 3\beta 1$ (Chemicon CC1092) were purchased from CHEMICON INTERNATIONAL (Temecula, CA, USA). For solid phase phage display, ELISA and BiaCore-assays, integrin-batches with a purity of at least 90% were selected by non-denaturing SDS-PAGE.

Cell lines

The adhesion of the human chronic myelogenous leukemia cell line K562 (ATCC accession number: CCL-243) to fibronectin is solely mediated by the $\alpha 5\beta 1$ integrin (16). This cell line was used in the fibronectin-mediated adhesion assay for initial functional screening. The presence of the $\alpha 5\beta 1$ -integrin was demonstrated by FACS-analysis using antibody IIA1 for detection (Fig. 1A).

A prerequisite for differential cell panning strategies is a model system, where the target of interest is overexpressed on a target-negative cell line. For this purpose, we have chosen the human colon carcinoma cell line HT29 (ATCC accession number: HTB-38) which expresses the $\beta 1$ -integrin chain, but not the $\alpha 5$ -chain (Fig. 1B). The cDNA of the $\alpha 5$ -chain was transfected into the parental HT29-cells using Lipofectamine according to the

manufacturer's instruction. A stable $\alpha 5$ -overexpressing clone was selected by FACS-screening using the mouse monoclonal antibody IIA1 for the specific labeling of surface expressed $\alpha 5 \beta 1$ integrin (Fig. 1C).

5 Adhesion assay

- A sensitive adhesion assay for functional screening was established using the K562 cell line which only expresses the human $\alpha 5 \beta 1$ integrin. For this purpose, 96 well plates were coated with 1 $\mu\text{g/ml}$ human fibronectin or BSA as a non-adhesive substrate to determine the overall background of the assay. Since the adhesion of integrins to ECM molecules is dependent on the presence $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$, 10mM EDTA was used to determine the integrin-independent background binding on fibronectin. The function-blocking antibody IIA1 was used as a reference and a non-blocking anti $\alpha 5 \beta 1$ integrin mouse monoclonal antibody (VC5) served as the negative antibody-control.
- As expected, both EDTA, IIA1 (5 $\mu\text{g/ml}$) and BSA-coating inhibited the binding of K562-mediated adhesion, whereas VC5 (5 $\mu\text{g/ml}$) did not interfere in cell adhesion (Fig. 2).

1.3 Antibody phage display and panning strategies

- Antibody phage display for the identification of fully human anti $\alpha 5 \beta 1$ integrin antibodies was performed with a HuCAL[®]-GOLD library according to the protocols described in literature (17-20). The following panning strategies were applied and run in parallel (Table 1):

22

Panning subcode	1 st round	2 nd round	3 rd round
1298.1-3	$\alpha 5\beta 1$ integrin solid phase	$\alpha 5\beta 1$ integrin solid phase	$\alpha 5\beta 1$ integrin solid phase
1298.4-6	$\alpha 5\beta 1$ integrin solid phase	K562 cells	$\alpha 5\beta 1$ integrin solid phase
1299.1-3	K562 cells	$\alpha 5\beta 1$ integrin solid phase	K562 cells
1321.1-3	$\alpha 5\beta 1$ integrin solid phase	HT29 $\alpha 5$ cells	$\alpha 5\beta 1$ integrin solid phase
1322.1-3	HT29 $\alpha 5$ cells p.a. HT29wt	$\alpha 5\beta 1$ integrin solid phase	HT29 $\alpha 5$ cells
1322.4-6	HT29 $\alpha 5$ cells p.a. HT29wt	HT29 $\alpha 5$ cells p.a. HT29wt	HT29 $\alpha 5$ cells
1324.1-3	HDMVEC	$\alpha 5\beta 1$ integrin solid phase	HDMVEC
1369.1-2	$\alpha 5\beta 1$ integrin solid phase	HT29 $\alpha 5$ cells p.a. HT29wt	$\alpha 5\beta 1$ integrin solid phase
1371.1-2	HT29 $\alpha 5$ cells p.a. HT29wt	$\alpha 5\beta 1$ integrin solid phase	HT29 $\alpha 5$ cells p.a. HT29wt

Table 1: Overview panning approaches

p.a: post adsorption with HT29wt (to reduce non-specific cell surface binding)

5

Results:

During the pannings 1298-1324, several thousand clones were screened.

Despite the fact that various display-strategies were applied, one clone (MOR04055) which was selective in ELISA and FACS was repeatedly

10

isolated. Besides MOR04055 which apparently binds to an immunodominant epitope, 4 additional clones were identified (MOR04139, 04141, 04160, 04568). To further increase the chance of selecting more diverse and specific integrin binders, 2 additional pannings (1369.1-2 and 1371.1-2) were performed. Here, 10 μ g/ml MOR04055-Fab was added during phage display

in order to suppress the enrichment of the dominating clone MOR04055. Despite of Fab-competition, all specific binders found throughout pannings 1369 were again MOR04055. In pannings 1371, one additional individual binder (MOR04624) was identified.

5

1.4 Functional testing Fab-antibodies

Adhesion assay

10

Antibodies obtained from the first panning approach were ranked according to their function-blocking potency in a pre-screening experiment as follows: MOR04624>MOR04055>MOR04141=MOR04568=MOR04160. MOR04139 was slightly inhibitory but did not reach 50% inhibition. The dose dependent re-testing of the antibodies at different concentrations in the K562 adhesion assay confirmed the result of our pre-screening experiment with one exception: MOR04139 did not show any dose-dependent inhibition. This antibody was not further investigated (Fig.3).

15

20 Induction of apoptosis

Antibodies obtained from the first panning approach were further assessed for the apoptosis-inducing properties. Therefore 96 well plates were coated with 0.2 and 0.4 µg/ml of fibronectin for 1 hour at 37°C and blocked with 2% BSA. 1×10^4 HUVEC cells were incubated together with the respective antibody in serum free medium for endothelial cell culture (Gibco). After 18 hours, a caspase3/7 assay kit was used for cell lysis and quantification of caspase activity according to the procedure described by the manufacturer (Caspase Glo 3/7; Promega). At a concentration of 100 µg/ml the monovalent Fab MOR04055 and 04624 induced caspase 3/7 activity in HUVEC cells as strongly as the bivalent reference IgG IIA1 at 10 µg/ml (Fig. 4). All other Fab were negative in this assay.

25

30

24

Affinity measurements by FACS titration

To analyse binding potency on native $\alpha 5 \beta 1$ -integrin all antibodies were tested on $\alpha 5 \beta 1$ -positive HUVEC cells by FACS titration (Table 2).

MOR04055 had the highest binding affinity (0.9 nM) and showed an increase in the dimeric IgG format. For MOR04624 a KD in the low nanomolar range for the monovalent Fab, and an increase in KD for the dimeric IgG was found.

MOR	KD (nM) Monovalent Fab	KD IgG
04055	0.9	0.5
04139	No rel. Fit	n.d.
04624	7.5	3.1
IgG IIA1	-	0.6/1.0

Table 2: Result of affinity determination of monovalent Fabs and IgGs by FACS titration

Competition FACS of Fab and IIA1

To investigate whether the Fab antibodies share the same epitope with IIA1 or not, HT29 $\alpha 5$ cells were incubated either with 0.5 μ g/ml Fab alone or together with 10 μ g/ml IIA1. Human Fabs binding to the cells were detected with goat anti human Fab-specific-PE conjugate for FACS analyses. Fig. 7 shows an overlay of Fab staining only (black lines) and Fab + IIA1 (green lines). As a result, the addition of IIA1 lead to a clear decrease in staining intensity by MOR04624. All other Fabs were not affected by IIA1. This result indicates that IIA1 and MOR04624 compete with each other for the binding to an identical or overlapping epitope, while the other 4 Fabs bind to unrelated epitopes.

1.5 Affinity-maturation: Analysis of Fab and IgG antibodies

The Fabs MOR04055 and 04624 were subjected to one round of affinity maturation. Therefore sublibraries were constructed from the parental Fab by either randomization of VL-CDR3 or VH-CDR2 (17) and subjected to phage display selections on purified $\alpha 5 \beta 1$ and HT29 $\alpha 5$ cells. Positive binders of this screening were further analyzed in adhesion assay on HT29 $\alpha 5$ cells and ranked according to their inhibitory activity. Best inhibitory potential was found for derivatives of MOR04624. Derivatives of MOR04055, MOR04568, MOR04141 did show only moderate or no significant improvement in inhibition. Based on the light and heavy chains of these clones 12 new combinations of VL-CDR3 and VH-CDR2 were cloned for further optimization (so called "X-cloning"). Best inhibitory clones and clones from X-cloning were expressed and purified and compared in vitro so that eventually 7 consolidated unique binders with improved function blocking activities were identified for further in-depth analysis (MOR04971, -72, -74, -75, -77, -85, -87).

Induction of apoptosis

Apoptosis-induction on HUVEC cells in vitro was measured by caspase activity and cell survival (Fig. 6 and Fig. 7). In both assays the efficacy of the monovalent Fab MOR04974, 04975 and 04977 were comparable to the bivalent mouse monoclonal reference antibody IIA1.

5

10

15

	IC ₅₀ (µg/ml)	IC ₅₀ (nM)
IIA1	0.05	0.3
MOR04624	11.25	225.0
MOR04985	0.09	1.8
MOR04987	0.12	2.4
MOR04977	0.09	1.9
MOR04975	0.09	1.8
MOR04974	0.06	1.2
MOR04055	1.87	37.3
MOR04971	0.21	4.3
MOR04972	0.67	13.3

Table 3: IC50 values of Fab antibodies in the XTT-proliferation assay

In comparison to the parental Fab, the affinity matured antibodies were significantly improved (up to a factor of 190). The inhibition of proliferation of the monovalent Fab was 4-fold less efficacious than the bivalent reference antibody IIA1.

Immunoprecipitation

To demonstrate the specificity of the Fab antibodies, NP-40 lysates of surface-biotinylated HT29α5 and HT29wt cells were incubated with Fab coupled to magnetic Dyna-beads. IIA1 was used as a reference antibody. After intensive washing the precipitates were boiled in SDS-PAGE sample buffer under reducing conditions, blotted to PVDF-membranes and probed with streptavidine-AP. All anti-α5β1 integrin antibodies specifically precipitated a protein double kband of ~135 kDa which corresponds to the expected molecular weight of the integrin chains α5 and β1 (Fig. 11) and was not found in the HT29wt cell lysate. The same double band was found with IIA1. The irrelevant Fab MOR03207 was used as a negative control and did not precipitate this double band. This result demonstrates the high specificity of the Fab antibodies.

Optimized IgGs in HUVEC adhesion assay

To investigate whether the in vitro potency of the above described Fab
5 antibodies is further improved in the dimeric format the antibodies were
converted into full IgG1 molecules according to standard technologies using
the MorphoSys HuCAL IgG Vector Kit (MorphoSys AG, Munich; Germany)
and were analyzed by HUVEC adhesion assay (Fig. 8), HUVEC viability
10 assay (Fig. 9) and HUVEC apoptosis assay (Fig. 10) in comparison to the
reference antibody IIA1.

Most importantly, IIA1 was included in every experiment as reference point.
In this respect IgG conversion of MOR04974, -75 and -77 resulted in HuCAL
15 IgGs with a very similar IC_{50} to IIA1, indicating that conversion indeed did
lead to an ~2fold improvement compared to the monovalent Fab format.

Optimized IgGs in HUVEC viability assay

It was observed that after IgG conversion five binders had ~2fold improved
20 IC_{50} values compared to the Fab format. MOR04974, -75, and -77 showed a
very similar efficacy in reducing HUVEC viability as reference IgG IIA1.

Optimized IgGs in HUVEC apoptosis assay

25 From analysis of lead IgGs in the Caspase3,7 assay it could be concluded
that MOR04974, -75 and -77 induced apoptosis comparably well as the
reference antibody IIA1.

1.6 In depth-analysis of affinity optimized anti-integrin IgG antibodies

Specificity of the affinity optimized anti-integrin antibodies

- 5 Affinity matured antibodies of the IgG1-format were tested for their binding specificity by FACS analysis on HT29wt vs. HT29 α 5 cells. HT29wt cells are α 5-negative but do contain the β 1-integrin chain. HT29 α 5 but not the HT29wt cells are specifically recognized by the IgG1-anti-integrin antibodies and the reference antibody IIA1 as indicated by the fluorescence shift. (figure 12).
- 10 An unspecific antibody isotype control does not bind to the cells and no shift in measured fluorescence was observed. These experiments show that the lead candidate antibodies specifically recognize the α 5 integrin and bind with the same specificity as the reference antibody IIA1.

15 Epitope specificity of anti- α 5 β 1-integrin antibodies is retained after affinity maturation and recloning into the IgG format

- We have shown by FACS competition experiments that the Fab antibody MOR04624 and its derivatives compete with the reference antibody IIA1 for
- 20 the binding to an overlapping epitope. After conversion to the IgG1 format, the anti- α 5 β 1 integrin antibodies were tested again for binding competition with the IIA1. Binding of the IgG1 anti- α 5 β 1 integrin antibodies MOR04974, -75, -77, -85 and MOR04624 to HT29 α 5 cells resulted in a shift of fluorescence which was completely inhibited when cells were preincubated
- 25 with IIA1. This result confirmed the epitope competition of IIA1 and the IgG1 anti- α 5 β 1 integrin antibodies (Fig 13).

30 Qualitative Analysis of the anti- α 5 β 1 integrin IgG1 antibodies in the tube formation angiogenesis assay.

- Blockade of newly formed vessels from activated endothelial cells is considered to be one of the key inhibitory activities of the anti- α 5 β 1 integrin antibodies. For full characterization we analyzed the affinity-optimized IgG1
- 35 anti- α 5 β 1 Integrin antibodies in comparison with the reference antibody IIA1

in a HUVEC tube formation assay.

- In this assay, 2×10^4 human endothelial vein umbilical cells (HUVECs #2519, Promocell) were seeded on growth factor rich Matrigel (Becton Dickinson #354234) in EBM-2 medium (Clonetics #CC3156). Antibodies (6nM, 3nM, 600pM, 300pM, 60pM) were added 15 min later and tube formation was allowed for 18 – 24 h at 37°C. Cells were then fixed and stained with anti-CD31 for photo documentation of the tube formation.
- 5
- 10 Visual analysis of the complex networks formed in the wells revealed tube formation blocking activity for all MOR04624-derived anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibodies with similar potency as the reference antibody (Fig 14). At high concentrations, antibody blockade of tube formation was also found for the human and murine IgG1 isotype controls. At lower antibody concentrations
- 15 (down to 300pM) , however, an activity window was observed where tube formation was only blocked in wells treated with specific antibody but not in untreated wells or wells treated with the antibody isotype control or the weak function-blocking antibody MOR04624.
- 20 **Analysis of the anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin IgG antibodies in the Migration assay**
- During the angiogenic process, activated endothelial cells migrate towards an angiogenic stimulus on an angiogenesis-specific provisional matrix consisting mainly of fibronectin (FN). We analyzed the optimized anti- $\alpha 5\beta 1$
- 25 integrin IgG antibodies in the transwell migration assay and found blocking activity of $\alpha 5\beta 1$ -fibronectin dependent HUVEC migration for all anti- $\alpha 5\beta 1$ antibodies with an efficacy in the same order of magnitude (1-10 μ g/ml) as IIA1 (Fig. 15).

Reactivity of anti- $\alpha 5 \beta 1$ integrin antibodies

Reactivity on tumor and endothelial cell lines

Reactivity of the anti- $\alpha 5 \beta 1$ integrin antibodies was tested on various
5 endothelial and tumor cell lines by FACS binding experiments (table 4).
Binding to all tested endothelial and tumor cell lines except for HT29wt cells,
which are known to be $\alpha 5$ -chain negative, were observed. In comparison to
the reference antibody IIA1, the lead candidate antibodies bound equally well
to all tested cell lines and the resulting shift in fluorescence was similar for all
10 antibodies. Isotype control antibodies did not bind. In summary, the anti-
 $\alpha 5 \beta 1$ integrin antibodies show reactivity equivalent to IIA1 in FACS cell
binding experiments.

Cell line	Tissue	anti- α V β 3	anti- α V β 5	anti- α 5 β 1*						
				VC5	IIA1	MOR04974	MOR04975	MOR04977	MOR04985	MOR04624
HDMVEC	human dermal microvascular endothelial cells	+	-	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
HMEC	Human mammary epithel endothelium				+++	+++				
HPAEC	human pulmonary artery endothelium				+++	+++				
HUVEC	human umbilical vein endothelial cells	++	+	+++	+++	+++				
MS-1	Mouse pancreas endothelium				-	-				
PAEC	pig aortic endothelial cells	-	+	+++	-	-				
hTumorend	Human tumor endothelium				++	+++	+++	+++	+++	+++
A375	malignant melanoma				+	++	++	++	+/-	+
A549	Human lung carcinoma				++	+++	+++	+++	+++	++
Colo205	Human adenocarcinoma		-	++	++	++	++	++	++	++
DU145	Human prostate carcinoma				+++	+++	+++	+++	+++	+++
HCT 116	colorectal carcinoma				+	++	++	++	+/-	+
HT-1080	Fibrosarcoma				++	+++	+++	+++	+	+++
MCF-7	Human breast carcinoma	+/-	++	+	+	+	+	+	+	+
MDA-MB-231	Human mammary carcinoma	++	++	+++	++/++++	++	++	++	+	++
PC-3	human prostata adenocarcinoma	+	+	++	++					
U251	Human glioblastoma	+	+	++	++	++	++	++	++	++
HT29	Human adenocarcinoma	+/-	+	-	-	-	-	-	-	-
HT29ad5	HT29 transf. with α 5 chain				+++	+++	+++	+++	+++	+++

Table 4: FACS reactivity of anti- α 5 β 1 integrin antibodies on various cell lines. +=weak shift, ++ strong shift (1 log fluorescence), +++ very strong shift (2 log Fluorescence); *mlgG1 and hulG1 as antibody controls were used as standard controls and binding was negative; Antibody material: anti-human CD51/61 chemicon #CBL 544, anti- α v β 5 chemicon #Mab 20192, non function-blocking α 5 β 1 integrin antibody VC5 Pharmingen #555650, anti- α 5 β 1 integrin antibody IIA1 Pharmingen #55561

Reactivity of anti- $\alpha 5\beta 1$ antibodies on normal and tumor tissue sections - Immunohistochemistry

5 The affinity-optimized anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibodies were analyzed in immunohistochemistry experiments on different tissue section and the specific reactivity profile of the anti-integrin antibodies on the respective tissues very much resembled the staining of IIA1. In summary, we conclude that the our anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibodies show staining patterns comparable to IIA1 (Fig 16).

10

In vivo characterization of the affinity optimized anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin IgG antibodies

Demonstration of in vivo targeting in xenografted nude mice

15 The in vivo targeting properties of the optimized anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibodies in comparison to IIA1 were compared in nude mice carrying xenografts of HT29 $\alpha 5$ cells.

20 Radiolabeling of the optimized anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibodies (IgG4-Pro) was performed with iodine-125 according to the iodogen-method for 1 min according to standard procedures. Immunoreactivity was measured in a cell-binding assay ("Lindmo assay"). 50ng of radiolabeled antibody were incubated with increasing numbers (0,25 to 10 Mio) of $\alpha 5\beta 1$ integrin-positive cells for 2h at 4°C. Then cells were washed and bound radioactivity was determined in a scintillation counter.

25 The quotient of total counts /bound counts was plotted against 1/cell number and data were fitted with a non-linear regression model. From the intersection with the y-axis the remaining immunoreactivity at infinite antigen density was calculated and found to be 75-80% for all anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibodies.

30

The human anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibodies accumulated within from 24hours to the HT29 $\alpha 5$ xenografts with >10%ID/g lasting 96hours for all analyzed antibodies

except MOR04975 which rapidly decreased after 48 hours to less than 5% ID/g after 72h. MOR04974 reached its peak value after 48 hours with 18% ID/g and MOR04977 after 72h with 18% ID/g. In comparison the murine IIA1 antibody accumulated within from 24h at the HT29α5 xenografts with >10%ID/g lasting for up to 96h. For the non-specific anti-lysozyme antibody MOR03207 less than 3%ID/g were found at any time point. From these results a specific targeting of α5β1-positive HT29α5 xenografts can be concluded. The *in vivo* targeting of the anti-α5β1 integrin antibodies MOR04974 and MOR04977 is similar to IIA1 and at single time points even superior.

In vivo efficacy of anti- α5β1 integrin antibodies from surrogate animal models of angiogenesis

As the reference antibody IIA1, the anti-α5β1 integrin antibodies are not cross-reactive with mouse and rat α5β1 integrin. Therefore analysis of the *in vivo* therapeutic efficacy and demonstration of the specific *in vivo* antiangiogenic effect in animal models is difficult and has to be performed in surrogate models of angiogenesis.

In vivo comparison of the anti-α5β1 integrin IgG antibodies with IIA1 has been performed in the 3D *in vivo* spheroid surrogate model of angiogenesis (Fig 18).

For this model spheroids of defined endothelial cell number were mixed with collagen which was allowed to polymerize in a 24 well plate. EC spheroids in matrigel plugs containing VEGF and FGF2 were then implanted subcutaneously into SCID mice where the stimulated ECs formed a complex three dimensional network of human capillaries that anastomosed with the mouse vasculature.

Anti-α5β1 integrin antibodies (200µg) were given twice weekly for three weeks. At day 21 the study was terminated, matrigel plugs were removed and examined for blood vessel density. As for the reference antibody IIA1 treatment with the optimized anti-α5β1 integrin IgG antibodies MOR04974 and MOR04975 reduced the microvessel density in the matrigel plugs by a factor of two to approximately 20 microvessels per mm² while treatment with the irrelevant human anti-lysozyme antibody MOR03277 resulted in about 40 microvessels per mm².

Based on this result it can be concluded that the optimized human anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin antibodies MOR04974 and MOR04975 have comparable in vivo anti-angiogenic efficacy as IIA1 in the 3D in vivo spheroid surrogate model of angiogenesis.

5

Conclusion:

In in vitro experiments the best inhibitory properties in Fab as well as IgG1 format were consistently found for MOR4974, -75, -77. All three IgGs are
10 comparable to reference mAb IIA1. These binders are derivatives of MOR04624. In in vivo experiments the fully human and optimized IgG MOR04974, -75, -77 were demonstrated to target efficiently tumor xenografts in nude mice and in the 3D spheroid model of angiogenesis MOR04974 and MOR04975 were as efficacious as the reference antibody IIA1.

2. Conclusion:

Anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin function blocking antibodies have only been available in a chimeric antibody format. Approaches for a fully humanization have failed.

- 5 Application of such antibodies in the clinical setting may induce an immune response in human patients. Especially for a chronically applied anti-angiogenic compound this may lead to increased dosing or even severe side effect which may lead to the early termination of treatment.
- 10 We have identified fully human $\alpha 5\beta 1$ integrin function blocking antibodies with an excellent biological profile. It is advantageous to existing murine and chimeric antibodies due to its fully human nature which will guarantee lack of side effects in clinical settings as far as possible. It is expected that the probability of inducing an immune response against this molecule with severe side effects and
- 15 or increased doses is much lower. Therefore these molecules are much more suitable for the application in human medicine, e.g. for the treatment of solid tumors.

References:

- 1) Carmeliet P and Jain RK (2000) Nature 407: 249-257
- 2) Kim S et al. (2002) J Clin Invest 110: 933-941
- 5 3) Kim S et al. (2002) Am J Pathol 156: 1345-1362
- 4) Kim S et al. (2002) J Biol Chem 275: 33920-33928
- 5) Cheresh DA and Stupack DG (2002) Nat Med 8: 193-194
- 6) George EL et al. (1993) Development 119: 1079-1091
- 7) George EL et al. (1997) Blood 90: 3073-3081
- 10 8) Yang et al. (1993) Development 119: 1093-1105
- 9) Goh KL et al. (1997) Development 124: 4309-4319
- 10) Taverna D and Hynes RO (2001) Cancer Res 61: 5255-5261
- 11) Francis SE et al. (2002) Arterioscler Thromb Vasc Biol 22: 927-933
- 12) McDonald D and Choyke PL (2003) Nat Med 9: 713-725
- 15 13) Bakre MM et al. (2002) Nat Med 8: 995-1003
- 14) Finck B (2004) SRI conference „Angiogenesis: New Opportunities And Solutions For Drug Development“, Cambridge, MA
- 15) Symington BE (1989) J Biol Chem 264: 13258-13266
- 16) Knappik A et al. (2000) J Mol Biol 296: 57-86
- 20 17) Krebs B et al. (2001) J Immunol Methods 254: 67-84
- 18) Rauchenberger R et al. (2003) J Biol Chem 278: 38194-38205
- 19) Lohning C, United States Patent 6,753,136
- 20) Magnussen et al. (2005) Cancer Research 65: 2712-2721
- 21) Yao et al. (2006) Cancer Research 66: 2639-2649.

Claims

1. A human or humanized antibody or an antigen-binding fragment thereof
5 which binds to $\alpha 5 \beta 1$ integrin with an affinity of ≤ 100 nM and which inhibits the adhesion of $\alpha 5 \beta 1$ integrin-expressing cells to its receptor *in vitro* and *in vivo*.
2. The antibody or fragment of claim 1 which binds to $\alpha 5 \beta 1$ integrin with an
10 affinity of ≤ 10 nM.
3. The antibody or antibody fragment of claim 1 or 2 which inhibits the adhesion of the K562 cell line *in vitro*.
- 15 4. The antibody or antibody fragment of any one of claims 1 to 3 which comprises:
 - (a) a VH-region selected from
 - 20 (i) amino acid sequence SEQ ID NO: 1 (MOR04624), SEQ ID NO: 3 (MOR04055) or at least one H-CDR1, H-CDR2 and/or H-CDR3 region of one of said VH regions, or
 - (ii) an amino acid sequence derived from a sequence of (i) by alteration of at least one H-CDR region, and/or
 - (b) a VL-region selected from
 - 25 (i) amino acid sequence SEQ ID NO: 2 (MOR04624), SEQ ID NO: 4 (MOR04055) or at least one L-CDR1, L-CDR2 and/or L-CDR3 region of one of said VL regions, or
 - (ii) an amino acid sequence derived from a sequence of (i) by alteration of at least one L-CDR region.
- 30 5. The antibody or antibody fragment of claim 4, comprising a VH-region derived from a VH-region of (a) (i) by randomization of the H-CDR2 region.
6. The antibody or antibody fragment of claim 4 or 5 comprising a VL-region derived from a VL-region of (b) (i) by randomization of the L-CDR3 region.

7. The antibody or antibody fragment of any one of claims 4 to 6 comprising a VH- and/or VL-region derived from a VH-region of (a) (i) and/or from a VL-region of (b) (i) by shuffling of the antibody chains.
- 5
8. The antibody or antibody fragment of any of claims 4 to 7 comprising
- (a) a VH-region selected from amino acid sequence SEQ ID NO: 5 (MOR04971), SEQ ID NO: 7 (MOR04974), SEQ ID NO: 9 (MOR04975), SEQ ID NO: 11 (MOR04977), and SEQ ID NO: 11 (MOR04985) or at least one H-CDR1, H-CDR2 and/or H-CDR3 region of said VH-regions, and/or
- 10
- (b) a VL-region selected from amino acid sequence SEQ ID NO: 6 (MOR04971), SEQ ID NO: 8 (MOR04974), SEQ ID NO: 10 (MOR04975), SEQ ID NO: 12 (MOR04977) and SEQ ID NO: 14 (MOR04985), or at least one L-CDR1, L-CDR2 and/or L-CDR3 region of said VL-regions.
- 15
9. An antibody or antibody fragment comprising the VH region of SEQ ID NO: 1 and the VL region of SEQ ID NO: 2 (MOR04624) or at least one H-CDR1-, H-CDR-2, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- or L-CDR3-region thereof.
- 20
10. An antibody or antibody fragment comprising the VH region of SEQ ID NO: 3 and the VL region of SEQ ID NO: 4 (MOR04055) or at least one H-CDR1-, H-CDR-2, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- or L-CDR3-region thereof.
- 25
11. An antibody or antibody fragment comprising the VH region of SEQ ID NO: 5 and the VL region of SEQ ID NO: 6 (MOR04971) or at least one H-CDR1-, H-CDR-2, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- or L-CDR3-region thereof.
- 30
12. An antibody or antibody fragment comprising the VH region of SEQ ID NO: 7 and the VL region of SEQ ID NO: 8 (MOR04974) or at least one H-CDR1-, H-CDR-2, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- or L-CDR3-region thereof.

13. An antibody or antibody fragment comprising the VH region of SEQ ID NO: 9 and the VL region of SEQ ID NO: 10 (MOR04975) or at least one H-CDR1-, H-CDR-2, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- or L-CDR3-region thereof.
- 5 14. An antibody or antibody fragment comprising the VH region of SEQ ID NO: 11 and the VL region of SEQ ID NO: 12 (MOR04977) or at least one H-CDR1-, H-CDR-2, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- or L-CDR3-region thereof.
- 10 15. An antibody or antibody fragment comprising the VH region of SEQ ID NO: 13 and the VL region of SEQ ID NO: 14 (MOR04985) or at least one H-CDR1-, H-CDR-2, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- or L-CDR3-region thereof.
- 15 16. The antibody or antibody fragment of any one of claims 1 to 15 which is an IgG antibody, e.g. a human or humanized IgG1, IgG2, IgG3 or IgG4 antibody or a fragment thereof, e.g. a Fab, Fab' or F(ab)₂ fragment.
- 20 17. The antibody or antibody fragment of any one of claims 1 to 15 which is a recombinant antibody, e.g. a single-chain (sc) antibody, or a fragment thereof, e.g. a sc Fv fragment.
- 25 18. The antibody or antibody fragment of any one of claims 1-17 in the form of a conjugate with a therapeutic agent.
- 30 19. The antibody or antibody fragment of claim 18 wherein the therapeutic agent is selected from radiotherapeutical agents and chemotherapeutical agents.
20. The antibody or antibody fragment of claim 19 wherein the radiotherapeutical agent is I¹²⁵, I¹³¹ or Y⁹⁰.
21. The antibody or antibody fragment of any one of claims 1-17 in the form of a fusion polypeptide.

22. The antibody or antibody fragment of claim 21 as a fusion polypeptide with a cytokine or as a bispecific antibody.
- 5 23. The antibody or antibody fragment of any one of claims 1-17 in the form of a conjugate with a detectable labelling group.
24. The antibody or antibody fragment of claim 23, wherein the detectable labelling group is selected from radioactive, NMR, dye, enzyme and fluorescent labelling groups.
- 10 25. The antibody or antibody fragment of claim 24, wherein the detectable radioactive labelling group is selected from I^{125} , I^{131} or Y^{90} .
- 15 26. A pharmaceutical composition comprising as an active agent an antibody or antibody fragment of any one of claims 1 to 25.
27. The composition of claim 26 for the prevention or treatment of hyperproliferative disorders.
- 20 28. The composition of claim 26 or 27 for the prevention or treatment of cancer.
29. The composition of claim 26 or 27 for the prevention or treatment of colon carcinoma.
- 25 30. The composition of claim 26 or 27 for the prevention or treatment of tumors.
- 30 31. A diagnostic composition comprising as a diagnostic reagent an antibody or antibody fragment of any one of claims 1-17 or 23-24.
32. The composition of claim 32 for the diagnosis of hyperproliferative disorders or a predisposition therefor.

33. The composition of claim 32 for the diagnosis of cancer or a predisposition therefor.
- 5 34. The composition of any one of claims 26 to 33 for use in human medicine.
35. A nucleic acid encoding an antibody or antibody fragment of any one of claims 1 to 17 or 21 to 22.
- 10 36. The nucleic acid of claim 35 which is operatively linked to an expression control sequence.
37. A vector or vector system which comprises a nucleic acid of claim 35 or 37.
- 15 38. A cell which is transformed with a nucleic acid of claim 35 or 36 or with a vector of claim 37.
39. A non-human organism which is transformed with a nucleic acid of claim 35 or 36 or with a vector of claim 37.
- 20 40. A method for preparing a polypeptide of any one of claims 1-17 or 21-22, wherein a cell of claim 38 or a non-human organism of claim 39 is cultivated under conditions, under which the polypeptide is expressed and the expressed polypeptide recovered.
- 25 41. Use of a polypeptide of any one of claims 1 to 25 for the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of $\alpha 5\beta 1$ integrin associated disorders or a predisposition therefor.
- 30 42. The use of claim 41 or the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of cancer.
43. Use of a polypeptide of any one of claims 1 to 25 for the manufacture of a

reagent for the diagnosis of $\alpha 5\beta 1$ integrin associated disorders or a predisposition therefor.

- 5 44. The use of claim 43 for the manufacture of a reagent for the diagnosis of cancer.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos Reinaldo Olarte García
Apoderado

Oficio No.:

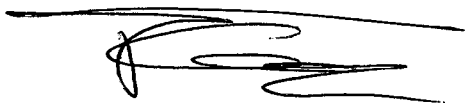
17466

ASUNTO: Radicación PCT No. 10 -110046
Trámite 011
Evento 378
Actuación 440
Folios 007

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Procaps S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C).

10 NOV. 2019

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

adomin 