



No. 06-030143- -00006-0000

Fecha: 2007-12-27 15:32:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTLR Folios: 37

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

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

②

SOLICITUD
PUBLICADA

Numero del expediente: 06-030143

Solicitante: ATON PHARMA INC

Apoderado: DILIA MARÍA RODRIGUEZ D'ALEMÁN

Título de la nueva creación o denominación del signo: "METODO DE
TRATAMIENTO DE CANCER CON INHIBIDORES HDAC".

Gaceta: 580

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

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

482 253

410

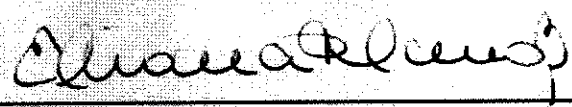
⑤ Comprobante de pago No. _____ Fecha _____

⑥ ANEXOS

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

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA: 

C.C. 51.975.664

TP. 83823

403 2543

4103

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-030143-00006-0000

Dep. 2020 NUECREACION
Lvs 378 FASENACIONAL
Folios: 37

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 105,007
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GYNDOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	71247173	18/12/2007	3,584,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
			256,000.00
		TOTAL :	\$ 256,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

44 255 x
0-1

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 06030143
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"METODO DE TRATAMIENTO DE CANCER CON
INHIBIDORES HDAC"
Solicitante : ATON PHARMA INC.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 580 del 28 de septiembre de 2007

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 **"METODO DE TRATAMIENTO DE CANCER CON INHIBIDORES HDAC"**, cuyo titular es **ATON PHARMA 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 valproato y/o ácido valproico. 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 27 de marzo de 2006, reivindicando prioridad bajo las solicitudes US20030650025 del 2003-08-26; y, US20030665079 del 2003-09-16, y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 580 del 28 de septiembre de 2007, cuya publicación internacional corresponde a la WO2005018578 del 03/03/2005.
- 2.2. La solicitud colombiana **06030143** objeto de la presente oposición, se refiere a un método para tratar linfoma de célula B grande difusa o mesotelioma en un sujeto, dicho método comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC), o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de esta, y un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente, en donde la cantidad de inhibidor de

histona desacetilasa es efectiva para tratar dicho linfoma de célula B grande difusa o mesotelioma en dicho sujeto; donde el método se utiliza para tratar mesotelioma en dicho sujeto; y, en donde el método se utiliza para tratar linfoma de célula B grande difusa en dicho sujeto.

2.3. Principalmente, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren a un método de tratamiento y no 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, la presente 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 el siguiente documento que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO03013493 publicada el 20 de febrero de 2003.

2.5. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción, se revela el empleo de derivados ácidos hidroxámicos que actividad como inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) para la preparación de medicamentos

antinflamatorios. Según este documento anterior D1, los derivados son seleccionados a partir de ácidos hidroxámicos suberoilánilida (SAHA), n-hidroxi-3-[3-(hidroxiamino)-3-oxo-1-propenil]-benzamida (CBHA) y tricostatina (TSA). Por lo tanto, la presente invención no es NOVEDOSA al los ojos de este documento anterior D1, pues dicha anterioridad ya revela composiciones que incluyen una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC). Así las cosas, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica, particularmente en el documento D1.

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 06-030143 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, 26 de agosto de 2003 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC) y un portador farmacéuticamente aceptable, 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 la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada "**MÉTODO DE TRATAMIENTO DE CÁNCER CON INHIBIDORES HDAC**", cuyo titular es **ATON PHARMA INC**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 580.

3. PRUEBAS

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

- D1: WO03013493 publicada el 20 de febrero de 2003.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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

5. ANEXOS

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

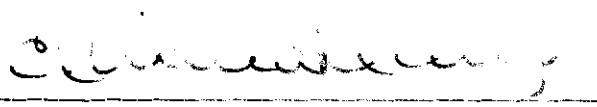
1. Poder para actuar en el presente.
 2. Documento que acredita al representante legal de PROCAPS S.A.
 3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
 4. Copias de los documentos:
- D1: WO03013493 publicada el 20 de febrero de 2003.

410 261 ✓
410

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.

A11 262
21



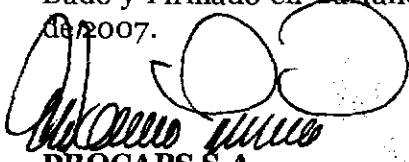
PODER ESPECIAL

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 y observaciones a la solicitud de patente No. **06.030.143**, titulada "**METODO DE TRATAMIENTO DE CANCER CON INHIBIDORES HDAC**", cuyo titular es **ATON PHARMA INC**, publicada en la gaceta No. 580 del 28 de Septiembre de 2007.

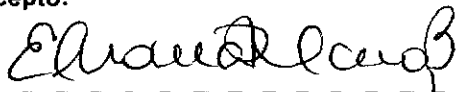
Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados.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

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

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 6 días del mes de Diciembre de 2007.


PROCAPS S.A.
WALTER TANAKA TATEKAWA
C.C. N° 16.251.923 de Palmira
Representante Legal — *at's*

Acepto:


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



***** Pag. 1
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
09*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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

FESA S R NIT. 890.371.151-0 CAMARAS ECUATORIAS 10015405-C



***** Pag. 0
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
09*****

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

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

Direccion para notificaciones judiciales:
CL 80 No 78 B - 201.
De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

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

C E R T I F I C A

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

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



***** Pag. 3
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
09*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

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



***** Pag. 4

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

09*****

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

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

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

C E R T I F I C A

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

***** 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
09*****

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

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

compensacion de impuestos y recibir los pagos por devoluciones de impuestos, firmar, notificarse y realizar todo acto necesario para cumplir con el mandato encomendado.-----

C E R T I F I C A

Que segun documento privado de fecha 7 de junio de 2000, inscrito en esta Camara de Comercio el 8 de junio de 2000, bajo el No.1.786 del libro respectivo, consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982 de Barranquilla, actuando como Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A, confiere poder especial, amplio y suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, C.C.No.32.732.070 de Barranquilla, para que en su nombre y representacion de la sociedad suscriba todas declaraciones cambiarias a que este obligada PROCAPS S.A, en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.--

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado del 13 de diciembre del 2.002, inscrito en esta Camara de Comercio el 15 de enero del 2.003 bajo el No.2.290 del libro respectivo, el senor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C.No.7.463.982, en calidad de REPRESENTANTE LEGAL, y en condicion de PRESIDENTE de PROCAPS S.A., mediante el presente documento otorgo PODER ESPECIAL al Sr. MARLON TATIS PAREDES, C.C.No.72.176.874, para que en representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con tramites o registros de Comercio Exterior ante el Ministerio de Comercio Exterior y/o cualquier entidad del Estado que haga sus veces. En consecuencia, el Sr. MARLON TATIS PAREDES, podra suscribir en representacion de PROCAPS S.A. declaraciones, reportes y cualquier tipo de documentos relacionados con tramites o registros de Comercio Exterior ante el Ministerio de Comercio Exterior y/o cualquier entidad del Estado que haga sus veces.-----

C E R T I F I C A

Que segun documento privado del 10 de noviembre del 2004, inscrito en esta Camara de Comercio el 1 de diciembre del 2.004, bajo el No. 2.753 del libro respectivo consta que RUBEN MINSNSKI GONTOVNIK, C.C. 7.463.982 de Barranquilla, actuando como Presidente y Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A, confiere poder especial, amplio y suficiente a ANTONIO VARELA DIAZ, C.C.No.72.004.669 de Barranquilla, para que en nombre y representacion de la sociedad firme las declaraciones cambiarias a que este obligada PROCAPS S.A., a suscribir en el giro normal de sus negocios y operaciones socia-

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

417 268 ✓

03-13016059 024802 PROCAPS S.A.
Barranquilla, 07 de Dic/bre de 2007

Hr:10:01:33

No. 11812692



***** Pag. 6
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
09*****

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

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

Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en
Certificados Especiales.

m. fajon

418 269 ✓

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 February 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/013493 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/166,
A61P 19/02, 25/02, 29/00, 1/04, 9/10, 11/00, 11/06, A61K
31/165

(21) International Application Number: PCT/JP02/08379

(22) International Filing Date: 26 July 2002 (26.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
MI01A001733 7 August 2001 (07.08.2001) IT

(71) Applicant (for all designated States except US): ITAL-
FARMACO S.P.A. [IT/IT]; Viale Euterco, 330,
I-20126 Milano (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MASCAGNI, Paolo
[IT/IT]; Via Dei Lavoratori, 54, I-20092 Cinisello Balsamo
(IT). LEONI, Flavio [IT/IT]; Via Dei Lavoratori, 54,
I-20092 Cinisello Balsamo (IT). PORRO, Giampa [IT/IT];
Via dei Lavoratori, 54, I-20092 Cinisello Balsamo (IT).
PAGANI, Paolo [IT/IT]; Via dei Lavoratori, 54, I-20092
Cinisello Balsamo (IT). DONA, Carlo [IT/IT];
Via dei Lavoratori, 54, I-20092 Cinisello Balsamo (IT).
POZZI, Pietro [IT/IT]; Via dei Lavoratori, 54, I-20092
Cinisello Balsamo (IT). DINARELLO, Charles [US/IT];
Via dei Lavoratori, 54, I-20092 Cinisello Balsamo (IT).
FANTUZZI, Giampa [IT/IT]; Via dei Lavoratori, 54,
I-20092 Cinisello Balsamo (IT). SIEGMUND, Britta
[DE/IT]; Via dei Lavoratori, 54, I-20092 Cinisello Balsamo

(IT). REZNIKOV, Leonid [US/IT]; Via dei Lavoratori,
54, I-20092 Cinisello Balsamo (IT). BUFLER, Philip
[DE/IT]; Via dei Lavoratori, 54, I-20092 Cinisello Bal-
samo (IT). KIM, Soo-Hyun [KR/IT]; Via dei Lavoratori,
54, I-20092 Cinisello Balsamo (IT).

(74) Agents: BANFI, Paolo et al.; Bianchetti Bracco Minoja
S.r.l., Via Rossini, 8, I-20122 Milano (IT).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

with international search report

before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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 03/013493 A1

(54) Title: HISTONE DEACETYLASE ENZYME-INHIBITING DERIVATIVES OF HYDROXAMIC ACID AS NEW
CYTOKINE SYNTHESIS-INHIBITING ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

(57) Abstract: The use of derivatives of hydroxamic acid having histone deacetylase enzyme-inhibiting activity for the preparation
of anti-inflammatory medicaments is disclosed.

**HISTONE DEACETYLASE ENZYME-INHIBITING DERIVATIVES OF
HYDROXAMIC ACID AS NEW CYTOKINE SYNTHESIS-INHIBITING
ANTI-INFLAMMATORY DRUGS**

This invention relates to the use of hydroxamic acid derivatives having histone deacetylase enzyme-inhibiting activity for the preparation of anti-inflammatory medicaments.

Some derivatives of hydroxamic acid which inhibit histone
5 deacetylases are known. Those which have been most extensively studied are suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), N-hydroxy-3-[3-(hydroxyamino)-3-oxo-1-propenyl]-benzamide (CBHA) and trichostatin (TSA). Other derivatives are described in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 3003-3007, 1998; Tumori, 2001 Nov-Dec, 87 (6): S12-4; Anticancer Drugs, 2002 Jan, 13 (1): 1-
10 13; Nature Rev Cancer, 2001 Dec, 1 (3): 194-202; Curr Opin Oncol, 2001 Nov, 13 (6): 477-83; Cancer Chemother Pharmacol, 2001, Aug, 48 Suppl 1:S20-6; Cancer Chemother Pharmacol, 2001 Aug, 48 Suppl 1:S17-9; Haematologica, 2001 Sep; 86 (9): 908-17.

These compounds have mainly been studied as potential anti-tumoral
15 drugs: trichostatin, an antifungal antibiotic isolated from *Streptomyces hygroscopicus*, is a potent inducer of murine erythroleukaemic cell differentiation (Cancer Res. 47, 3288-3591, 1987), while SAHA and CBHA have been studied by the Sloan Kettering Institute (WO 95/31977) as tumour cell differentiation inducing agents.

20 The therapeutic use of histone deacetylase inhibitors to treat tumours is described in Anticancer Res. 20, 1471-1486, 2000 and Exp.Opin.Invest. Drugs 8(10),1611-1621,1998.

It has now been found that the known derivatives of hydroxamic acid having histone deacetylase inhibiting activity, especially trichostatin and

SAHA, inhibit the synthesis of pro-inflammatory cytokines, and can therefore be used to treat disorders which can be alleviated by inhibiting those cytokines. Examples of such disorders, with an inflammatory and/or autoimmune basis, include multiple sclerosis, Crohn's disease and ulcerative colitis, atherosclerosis, rheumatoid arthritis, psoriasis, spondyloarthropathies (an anchilosing spondilitis, psoriatic arthritis, arthritis connected to ulcerative colitis), AIDS-related neuropathies, asthma, chronic obstructive lung diseases, bronchitis, pleuritis, acne and chronic hepatitis (either viral, bacterial or toxic), acute glomerulonephritis and, broadly speaking, all disorders with an inflammatory component

For the therapeutic uses considered, the hydroxamic acid derivatives will be administered at doses ranging between 1 and 500 mg one or more times a day, depending on the disorder concerned and the pharmacotoxicological characteristics of the compound in question, which can be administered in the form of suitable oral, parenteral or topical formulations.

The following examples illustrate the invention in greater detail.

EXAMPLE 1- Inhibition of cytokine production in vitro

The treatment of lymphocytes with lipopolysaccharide (LPS) induces the production of various pro-inflammatory cytokines, such as $\text{TNF}\alpha$, IL-1 β and IFN γ (J. Biol. Chem. 1990; 265(18): 10232-10237; Science, 1998; 281:1001-1005).

The effect of SAHA and TSA has been studied by evaluating the inhibitory effect of the compound on cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from healthy volunteers (2 to 6 donors), stimulated with LPS.

Samples of peripheral blood or buffy coats from healthy volunteers were used. The samples were separated by centrifugation on density gradient

421 272 20

using Ficoll-Hypaque, and the PBMCs thus obtained were seeded in 96-well dishes (500,000 cells/well) incubated for 60 minutes with SAHA or TSA at various doses, and then stimulated with LPS from *E. coli* O55:B5 (10 ng/ml) for 24 hours in the presence of the compound. At the end of the treatment the

5 pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β were measured by means of an electrochemiluminescence assay (ECL) using specific commercial antibodies.

Interferon γ (IFN γ) was measured with a commercially available ELISA assay.

Cytokine IFN γ is produced by the T lymphocytes following their

10 stimulation by pro-inflammatory cytokines, especially IL-12 and IL-18 (Dinarello C. A. and Moller L. L. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. 2nd Edition, Amgen Inc., 2000).

The effect of SAHA and TSA on IFN γ synthesis induced by stimulating

15 PBMCs with IL-12 and IL-18 *in vitro* was evaluated on this basis. PBMCs were seeded in round-bottomed 96-well dishes (500,000 cells/dish), and incubated with various doses of SAHA or TSA for 60 minutes. At the end, the cells were stimulated for 24 hours in the presence of the compound by simultaneous addition of recombinant IL-12 (10 ng/ml) and recombinant IL-

20 18 (20 ng/ml). The quantity of IFN γ produced was determined with a commercial ELISA assay.

The effect of the various doses of SAHA and TSA was measured as the percentage inhibition of production of the cytokine in question compared with untreated control cells. The concentration able to induce 50% inhibition of

25 cell growth (IC₅₀) was determined by linear regression.

The results are summarized in a table below:

422 273

Cytokine	SAHA IC ₅₀ (nM)	TSA IC ₅₀ (nM)
TNF α	200	50
IL-1 β	100	100
IFN γ	50	10
IFN γ (from IL-12 + IL-18)	740	490

These results clearly indicate that SAHA and TSA inhibit synthesis of all the inflammatory cytokines induced by LPS with an IC₅₀ in the nanomolar range (50-200nM).

- 5 SAHA and TSA also inhibit the synthesis of IFN γ by the T lymphocyte cells, as demonstrated by their efficacy (IC₅₀ 740 nM and 490 nM respectively) when the stimulus used was the combination of IL-12 and IL-18 specific for that cell line.

EXAMPLE 2 - Inhibition of cytokine production in vivo

- 10 Systemic administration of LPS to laboratory animals is known to induce rapid, massive production of pro-inflammatory cytokines (Immunopharmacol. 1992; 34(3): 1045-1050).

- 15 Female BALB/c mice (20-22 grams) were treated orally with SAHA at the various doses indicated, then treated after 60 minutes with LPS from *E. Coli* O55:B5 (30 mg/Kg intraperitoneally). 90 minutes after the endotoxin administration, blood samples were taken from all the treated animals (10 animals/group), and the cytokines were measured with commercial ELISA assays.

- 20 The results are set out in the table below, and expressed as the percentage inhibition of production of the cytokine in question:

423 274 2

423

TREATMENT	% inhibition of TNF α	Inhibition of IL-1 β	Inhibition of IL-6
SAHA			
0.1 mg/Kg	4	13	10
1 mg/Kg	5	15	3
10 mg/Kg	6	35	7
25 mg/Kg	8	37	25
50 mg/Kg	not done	51	29

The above results indicate that SAHA is active orally and able to inhibit, to a dose-dependent extent, pro-inflammatory cytokine synthesis induced *in vivo* in the mouse by administering endotoxin, thus confirming the results obtained *in vitro*.

EXAMPLE 3. Con A-Induced Liver Injury.

C57B16 mice were injected i.p. with either water vehicle or SAHA and after 1 h were injected i.v. with Con A as described in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (2000), 97, 2367-2372. After 24 h, serum amino-alanine transferase was measured.

Intravenous injection of Con A results in hepatic cell death within 12-24 h with markedly elevated serum levels of hepatic enzymes such as alanine amino transaminase (ALT). In mice pretreated with a single dose of SAHA (50 mg/kg) given i.p. 1 h before Con A, the 24-h level of serum ALT (mean $\pm$ SE) was 8.144 ± 2.091 units/liter compared with 15.190 ± 2.580 in vehicle-treated mice ($n = 8$ per group).

EXAMPLE 4. Nitric Oxide Production from Mouse Peritoneal Macrophages.

C57BLy6 mice were injected i.p. with 1 ml of sterile thioglycolate broth and killed after 5 days, and macrophages were isolated using instillation of 10 ml of ice-cold PBS into the peritoneal cavity. The cells were centrifuged ($350 \times g$) and 1×10^6 of macrocyte lysing reagent (PharMingen) was added for 10 min.

424 275
124

Seven milliliters of DMEM containing 5% FCS was added and the cells were centrifuged at 4°C. The cells were resuspended in DMEM at 1 million per ml and 0.5 ml were added to wells of a 48-well plate. SAHA was added for 60 min at 37°C and then stimulated with the combination of TNF- α plus IFN- γ . After 24 h, NO levels in the supernatant were determined using the Griess reagent as described in *Am J Physiol. Cell Physiol.* (2001), 280, C441-C450.

As shown in Fig. 1, SAHA inhibited NO production; at 200 nM, there was a 50% reduction (P , 0.05). Further reductions of 80 and 85% were observed at 400 and 800 nM, respectively.

EXAMPLE 5. Inhibition of IL-12 production by cultured monocytes.

Venous blood was obtained from consenting adults and separated over Ficoll-Hypaque. The PBMC fraction was washed and adjusted to five million cells per ml. Five hundred μ l of cell suspension was aliquoted into each well of 24-well flat-bottom plates, 100 μ l of SAHA was added, and the plates were incubated for 1 h at 37°C. The cells were stimulated with LPS, soluble OKT3, or cytokines, and after 24 or 48 h at 37°C the supernatant was removed and frozen for cytokine assays. Monocytes were isolated by centrifugation over Percoll, washed, suspended in RPMI with 10% FCS, and aliquoted at 2 million cells per ml in FBS-coated culture dishes (Sigma). The ELISA for human IL-12 ($p70$) was purchased from Endogen (Woburn, MA).

As shown in Fig. 2, there was a dose-dependent reduction in LPS/IFN- γ -induced IL-12 production in adherent human monocytes. At 200 nM, the reduction was 55% (P , 0.01) and at 80% at 400 nM (P , 0.001).

EXAMPLE 6 Dextran-induced shock

Female, 8 week-old C57BL/6 mice (The Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) weighing 20-25g were used in this study. The animals were housed in rooms at a constant temperature and a 12 h day/night rhythm.

They were fed standard laboratory pellets ad libitum, had free access to tap water supplied in bottles, and were acclimatized to the conditions at least seven days before they were used in experiments. Mice were killed by cervical dislocation under brief ether anesthesia (Fort Dodge, Iowa City, IA).

- 5 Mice were fed 3.5% dextran sulfate sodium (DSS; molecular weight 40 kDa; ICN, Aurora, OH) dispersed in sterile, distilled water ad libitum from day one to five followed by a five day observation period. SAHA was administered once daily orally (p.o.) in a total volume of 200 μ l and a concentration of 10 mg/kg body weight (BW) throughout the experiment (day 10 1 to 10). Control mice had free access to water and received either SAHA (10 mg/kg BW) or water p.o. once daily for 10 days.

- Body weights, stool passed or the presence of gross blood per rectum, and stool consistency were monitored daily. Two investigators blinded to the protocol assessed the clinical score (Table 1). Weight loss < 1% compared to 15 day 1 was counted as 0 points, weight loss of 1 to < 5% as 1 point, 5 to < 9.9% as 2 points, 10 to 20% as 3 points and more than 20% as 4 points. For stool consistency, 0 points were given for well-formed pellets (formed), 2 points for pasty and semi-formed stools which did not stick to the anus (soft), and 4 points for liquid stools that did stick to the anus (diarrhea). Bleeding 20 was scored 0 points for negative hemoccult, 2 points for positive hemoccult, and 4 points for gross bleeding. These scores (body weight, stool consistency, rectal bleeding) were added and divided by 3 resulting in a total clinical score ranging from 0 (normal) to 4 (maximal activity of colitis).

- 25 *Post mortem* (on day 10) the entire colon was removed from the caecum to the anus and the colon length was measured as an indirect marker of inflammation. Colon length has been shown to be a reliable parameter in this model as DSS-induced colitis is associated with colon shortening as described previously [Gallucci et al., 1990, 98, 694; J. Pharmacol. Exp. Ther.,

426 277 26

2001, 296:99-105].

From the results, reported in the following Tables 1-6, it is evident that SAHA effectively counteracts dextran-induced colitis, a valid and established model of inflammatory bowel diseases in humans.

5 Table 1. Clinical activity score [GSC Invest., 1993, 69:238-249].

Score points	Weight loss	Feces consistency	Rectal bleeding
0	0%	Formed	Negative hemoccult
1	(>0%) <5%		
2	5-9.9%	Soft	Positive hemoccult
3	10-30%		
4	>30%	Diarrhea	Macroscopic bleeding

427

WO 03/013493

Table 2. Weight

Group	Days									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DSS + SAHA	19.1±0.2	18.8±0.2	19.1±0.3	18.4±0.4	18.4±0.4	18.7±0.3	18.0±0.4	16.9±0.3	16.6±0.4	16.6±0.4
DSS + water	18.7±0.5	19.0±0.5	19.4±0.5	18.9±0.5	18.9±0.5	18.8±0.6	18.8±0.6	16.6±0.5	16.8±0.5	16.8±0.5
SAHA	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2
Water	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2	19.1±0.2

Table 3. Stool consistency as score

Group	Days									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DSS + water	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.4	1.2 ± 0.4	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	1.6 ± 0.4	1.6 ± 0.4
DSS + SAHA	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.4
SAHA	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Water	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

PCT/EP02/08379

427 278

Table 4. Bleeding

Group	Days									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DSS + water	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.8 ± 0.4	1.6 ± 0.4	2.8 ± 0.4	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	1.6 ± 0.4
DSS + SAHA	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.2 ± 0.4	2.4 ± 0.4	2.0 ± 0.0	1.6 ± 0.4	1.2 ± 0.4	0.8 ± 0.4
SAHA	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Water	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

Table 5. Complete clinical score

Group	Days									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DSS + water	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.8 ± 0.1	1.1 ± 0.2	2.1 ± 0.1	2.0 ± 0.1	2.1 ± 0.1	2.0 ± 0.1	1.9 ± 0.2
DSS + SAHA	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.7 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.5 ± 0.1	1.9 ± 0.1	1.5 ± 0.4	1.3 ± 0.4
SAHA	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.0
Water	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

Table 6. Colon length

Group	Colon length (cm)
DSS + water	7.6 ± 0.2
DSS + SAHA	9.2 ± 0.2
SAHA	10.1 ± 0.2
Water	10.5 ± 0.3

EXAMPLE 7

5 A series of hydroxamates and derivatives described in EP 901465 were subjected to the histone deacetylase (HDAC) and TNF α inhibition tests in accordance with the methods described by Lechner et al., Biochim Biophys. Acta 1996, 1296, 181-188 and Morel, A.J. et al., J. Exp. Med. 1993, 177, 1657-1680 respectively.

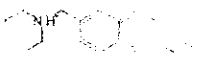
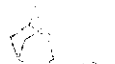
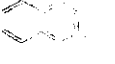
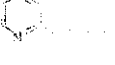
10 The results, set out in the following table, show that a linear correlation exists between the ability of these compounds to inhibit the synthesis of TNF α and their inhibition of HDAC activity.

28A

A30

A30

12

		HDAC		TNF	
		IC50 nM	Potency	IC50 nM	Potency
1		23,0	100,00	7,0	100,00
2		32,0	32,26	10,2	68,75
3		31,0	30,77	10,3	68,02
4		75,0	25,64	11,2	62,66
5		46,7	42,66	12,7	55,28
6		30,0	25,00	50,0	14,00
7		11,0	21,98	65,5	10,66
8		159,3	15,00	67,8	10,32
9		303,1	3,33	159,1	4,40
10		109,0	19,05	159,1	4,40
11		6,1	240,91	159,1	4,40
12		100,0	7,69	230,0	3,04
13		169,6	7,69	270,0	2,59
14		157	23,38	300,0	2,33
15		5,7	9,68	1000,0	0,70

CLAIMS

1. The use of hydroxamic acid derivatives having histone deacetylase inhibiting activity for the preparation of anti-inflammatory medicaments.
- 5 2. Use as claimed in claim 1 wherein the derivatives are selected from suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), N-hydroxy-3-[3-(hydroxyamino)-3-oxo-1-propenyl]-benzamide (1431) and trichostatin (TSA).
3. Use as claimed in claim 2 wherein the derivatives are selected from suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) and trichostatin (TSA).
- 10 4. Use as claimed in claim 1 or 2 for the preparation of medicaments for the treatment of multiple sclerosis, Crohn's disease and ulcerative colitis, atherosclerosis, rheumatoid arthritis, psoriasis, spondyloarthropathies (anchilosing spondilitis, psoriatic arthritis, arthritis connected to ulcerative colitis), AIDS-related neuropathies, asthma, chronic obstructive lung diseases,
- 15 bronchitis, pleuritis, acute and chronic hepatitis (either viral, bacterial or toxic), acute glomerulonephritis.

283

432

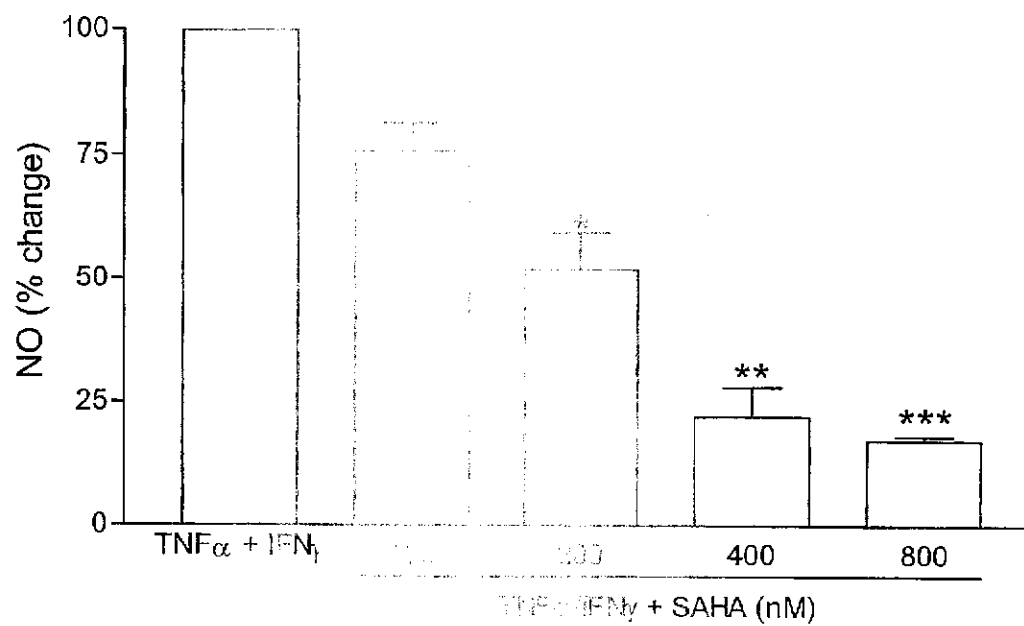


Fig. 1

284

133

112

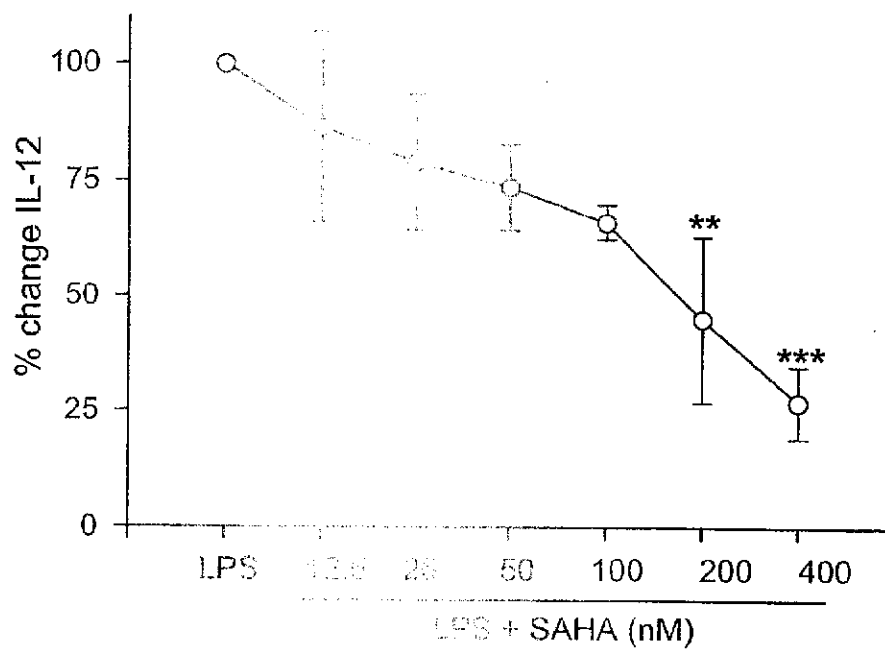


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 02/08379

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/166 A61P19/02 A61P25/02 A61P29/00 A61P1/04
A61P9/10 A61P11/00 A61P11/06 A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to Local patent classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation (classification system followed by classification symbols) are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (as far as practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABSTRACTS, MEDLINE, FAJ, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, if appropriate, of relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 35990 A (JAMISON TON TON, HARVARD COLLEGE (US); FAUNTON JACK, US); (CLASSIC) 2 October 1997 (1997-10-02) page 11, line 5-8; figure 1A; example 1 page 82, line 14 -page 83, line 1	1-4
X	HUANG N ET AL: "INHIBITION OF IL-8 GENE EXPRESSION IN CACO-2 CELLS BY COMPOUNDS WHICH INDUCE HISTONE HYPERACETYLATION" CYTOKINE, ACADEMIC PRESS LTD, PHILADELPHIA, PA, US vol. 9, no. 1, January 1997 (1997-01), pages 27-36, XP00101511 ISSN: 1043-4665 abstract page 28, column 1, line 14-17	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of the report ☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) which is cited to establish the publication date of a claim, citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

1 document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

2 document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

3 document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

4 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

7 January 2003

15/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818, Rijswijk
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3015

Authorized officer

Insalido, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/08379

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication (where appropriate) of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MISHRA NILAMADHAB ET AL. "Histone deacetylase inhibitor Trichostatin A as a strong candidate for treatment of systemic lupus erythematosus." FASEB JOURNAL, vol. 15, no. 8, 8 March 2001 (2001-03-08), page A1214 XP009002413 Annual Meeting of the Federation of American Societies for Experimental Biology on Experimental Biology 2001; Orlando, Florida, USA; March 31-April 04, 2001 ISSN: 0892-6638	1-4
Y	abstract	1-4
Y	RICHON VICTORIA M ET AL. "A role of hybrid polar inducer in transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES, vol. 95, no. 6, 17 March 1998 (1998-03-17), pages 3003-3007, XP001120441 March 17, 1998 ISSN: 0027-8424 abstract; table 1	1-4
P,X	WO 02 055017 A (MISHRA NILAMADHAB; KANMER GARY M (US); UNIV MICHIGAN, LANSING, MI) 18 July 2002 (2002-07-18) page 6, line 7-11; claims 1, 3, 5 & 10-16 page 6, column 5-10; line 11; page 7, line 17	1-4
X	EP 0 574 758 B (HOFMANN LA RONA) 22 December 1993 (1993-12-22) page 2, line 41-43; claims 1-3	1,4
X	EP 0 757 984 B (ONO PHARMACEUTICAL CO) 12 February 1997 (1997-02-12) claim 7	1,4
X	WO 97 43251 A (BERTOLINI GIORGIO; PAVICH GIANFRANCO (IT); BIFFI MURO (IT); ITALE) 20 November 1997 (1997-11-20) page 2, line 3 - 11; claims 1, 4, 6	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on search results

International

Application No

PCT/EP 02/08379

Patent document cited in search report	IPC class	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9735990	A	02-10-1997	2990597 A 9735990 A2	17-10-1997 02-10-1997
WO 02055017	A	18-07-2002	02055017 A2	18-07-2002
EP 0574758	B	02-09-1993	170840 T 659555 B2 3981693 A 61724 B1 97857 A 2098168 A1 1083062 A ,B 9301081 A3 69320869 D1 69320869 T2 574758 T3 0574758 A1 2121896 T3 932692 A 930978 A1 105921 A 2039885 C 6065196 A 7076210 B 9303391 A1 932117 A 247765 A 30245 A 299261 A1 112613 B 9300289 A 57393 A3 5318964 A 5447929 A 9303957 A	15-09-1998 18-05-1995 16-12-1993 30-04-1998 15-11-1994 12-12-1993 02-03-1994 16-02-1994 15-10-1998 29-04-1999 07-06-1999 22-12-1993 16-12-1998 12-12-1993 30-04-1997 04-01-1998 28-03-1996 08-03-1994 16-08-1995 30-06-1994 13-12-1993 27-11-1995 05-02-1997 10-01-1994 28-11-1997 31-12-1993 11-05-1994 07-06-1994 05-09-1995 13-12-1993
EP 0757984	B	12-02-1997	226936 T 69624536 D1 0757984 A1 9104672 A 231230 B1 6022893 A	15-11-2002 05-12-2002 12-02-1997 22-04-1997 15-11-1999 08-02-2000
WO 9743251	A	20-11-1997	MI960968 A1 713300 B2 2896497 A 9709234 A 2254066 A1 1221403 A 9803667 A3 69703207 D1 69703207 T2 901465 T3 9743251 A1 0901465 A1 2151267 T3 3035128 T3 6900510472 T	14-11-1997 25-11-1999 05-12-1997 10-08-1999 20-11-1997 30-06-1999 16-06-1999 02-11-2000 01-02-2001 18-12-2000 20-11-1997 17-03-1999 16-12-2000 30-04-2001 15-08-2000

287
436
336

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International

Application No

PCT/EP 02/08379

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9743251	A	2000010982 A	25-02-2000
		329873 A1	12-04-1999
		901465 T	31-01-2001
		2177473 C2	27-12-2001
		157998 A3	13-04-1999
		6034096 A	07-03-2000

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Dilia María Rodríguez D'Aleman
Apoderada

Oficio N°: 7297

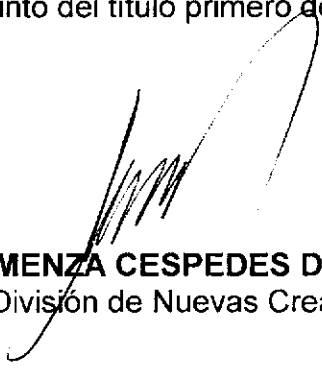
ASUNTO:

Radicación PCT N°	06-30143
Trámite	011
Evento	379
Actuación	440
Folios	008

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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