



No. 07-097765- -00003-0000

Fecha: 2008-04-16 15:59:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 23

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICION A :

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

②

Numero del expediente: 07-07765

Solicitante: H LUNDBECK A/S

SOLICITUD
PUBLICADA

Apoderado: EMILIO FERRERO

Título de la nueva creación o denominación del signo: "TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPATICO, LA FIBROMIALGIA O LA ARTRITIS REUMATOIDEA."

Gaceta: 587

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: GYNOPHARM S.A Dirección: CALLE 80 No. 78B -201 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA Lugar de Constitución: BARRANQUILLA Teléfono: (571)3719900 Fax: (571)3730818 E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero <u>802.006.279-4</u>
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 _____ Número <u>51.975.664</u> TP <u>83823</u>

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

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

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

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

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

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

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA: _____

Eliana Moreno

C.C. 51.975.664

TP. 83823

80-3
56

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 07007765

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención
titulada "TRATAMIENTO DEL DOLOR
NEUROPATICO, LA FIBROMIALGIA O LA
ARTRITIS REUMATOIDEA"

Solicitante : H LUNDBECK A/S.

Opositora : GYNOPHARM S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 587 del 18 de enero de 2008

Yo, **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio,
identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No.
83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de
apoderada de la sociedad **GYNOPHARM 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

Si
Si

y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPATICO, LA FIBROMIALGIA O LA ARTRITIS REUMATOIDEA", cuyo titular es H LUNDBECK A/S, 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 Gaboxadol. 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.

52
52

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 26 de enero de 2007, reivindicando prioridad bajo la solicitud WO2004DK00460 del 2004-06-29; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 587 del 18 de enero de 2008, cuya publicación internacional corresponde a la WO2006053556 del 26/05/2006.
- 2.2. La solicitud colombiana 07007765 objeto de la presente oposición, se refiere al uso de Gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático, la fibromialgia o la artritis reumatoidea; en el cual la composición farmacéutica es para el tratamiento del dolor neuropático.; en el cual la composición farmacéutica es para el tratamiento de la fibromialgia; en el cual la composición farmacéutica es para el tratamiento de la artritis reumatoidea; en el cual el Gaboxadol está en forma de una sal de adición de ácido o un hidrato de zwitterión o anhidrato de zwitterión tal como la sal de clorhidrato o bromhidrato o en forma de monohidrato del zwitterión; en el cual el Gaboxador está en forma de dosis oral, tal como una forma de dosificación oral sólida como por ejemplo comprimidos o cápsulas o una forma de dosis oral líquida; en el cual dicho Gaboxadol es cristalino; en el cual dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un humano. De igual forma, la presente solicitud se

6
8
53

refiere a un método para el tratamiento del dolor neuropático, la fibromialgia o la artritis reumatoidea, que comprende administrar a un individuo necesitado de la misma una cantidad farmacéutica aceptable de Gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el cual es Gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en forma de una sal de adición de ácido o un hidrato de zwitterión o anhidrato de zwitterión tal como la sal de clorhidrato o bromhidrato o en forma de monohidrato del zwitterión.

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

517
64

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

- D1: US4362731 publicada el 7 de diciembre de 1982.

2.5. Ahora bien, no solamente la presente solicitud no es objeto de protección por contemplar materia no considerada como patentable, sino que el arte anterior revela que dicho uso y dicho método ya es conocido en la técnica así como el activo y la composición farmacéutica sobre la cual basa su solicitud. El documento D1, particularmente en el resumen y en la descripción columna 1, líneas 59 a 65 y reivindicaciones 1 y 3 se refiere al uso de THIP en tratamientos de condiciones miotónicas, tal como la relajación muscular y el reumatismo muscular (fibromialgia). Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no sólo no es patentable por norma sino que no cumple con el requisito de novedad a la luz de la anterioridad D1.

55 28
55

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 07007765 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, 29 de junio de 2004 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, el uso de TPI para tratar la fibromialgia, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

35-11
56

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.

ST
ST

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 "TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPATICO, LA FIBROMIALGIA O LA ARTRITIS REUMATOIDEA", cuyo titular es H LUNDBECK A/S, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 587 del 18 de enero de 2008.

3. PRUEBAS

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

- D1: US4362731 publicada el 7 de diciembre de 1982.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:



Gynopharm

The primary support
for the woman's health specialist

60
84
60

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, 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 **GYNOPHARM 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. 07.007.765, titulada "**TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPATICO, LA FIBROMIALGIA O LA ARTRITIS REUMATOIDEA**", cuyo titular es **H LUNDBECK A/S**, publicada en la gaceta No. 587 del 18 de enero de 2008.

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

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

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 07 días del mes de Abril de 2008.

GYNOPHARM S.A.

Cédula de Extranjería No. 319788.

NIT: 802.006.279-46

Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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

RECONOCIMIENTO DE DOCUMENTO PRIVADO

Ante mí, **WILMA ZAFFA TURBAY**, Notaria
Veinticinco del Circuito de Bogotá, comparece

Identificado con cédula de Notaria

y declara que la firma puesta en el presente
instrumento privado es suya y que el contenido
del mismo es cierto
Bogotá D.C.

10 ABR. 2008

FIRMA

WILMA ZAFFA TURBAY
NOTARIA VEINTICINCO

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante la
NOTARIA DIECIOCHO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C.

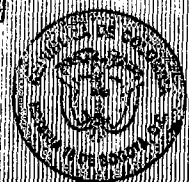
personalmente por

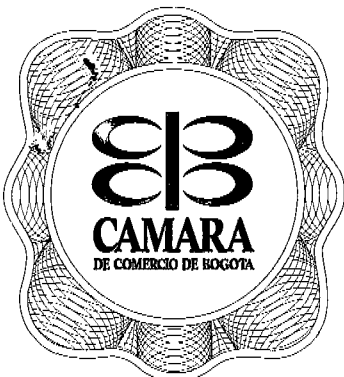
quien exhibió la c.c.

y Tarjeta Profesional No

Fecha

Gonzalo Espinel Quintana
NOTARIO (S)





01



* 6 9 3 2 7 1 3 8 *



62

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080408

Hora Certificado 11:50:55

Operacion : 02CP20408022

PAGINA No. 1

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

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

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

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 18 de Dic/bre de 1997 bajo el No. 72,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----
anonima denominada GYNOPHARM 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
532	1999/03/25	Notaria 3a. de Barranquilla	80,373	1999/04/13

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:

GYNOPHARM S.A.-----

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 802.006.279-4.

MATRICULA MERCANTIL: 245,470.

C E R T I F I C A

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 16 de Dic/bre de 2047.

C E R T I F I C A

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080408

Hora Certificado 11:50:55

Operacion : 02CP20408022

PAGINA No. 2

OBJETO SOCIAL: a) La fabricacion de capsulas y otro 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 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) 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 cualesquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c) y d) antes transcritos. f) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativa, 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 GYNOPHARM S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. g) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresas 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, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto; comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o lo de sus socios.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL

Nro Acciones

Valor Acci?n

Autorizado

\$*****4,000,000,000 *****4,000,000 *****1,000

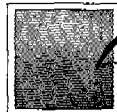
*** CONTINUA ***



01



* 6 9 3 2 7 1 3 9 *



63
63

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080408

Hora Certificado 11:50:55

Operacion : 02CP20408022

PAGINA No. 3

Suscrito

\$*****2,672,646,000 *****2,672,646 *****1,000

Pagado

\$*****2,672,646,000 *****2,672,646 *****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: Seran funciones de la junta directiva, entre otras:
Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion y para enajenar o gravar bienes inmuebles y demas activos fijos de la sociedad, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion. Las demas que le sean propias y no esten atribuidas a otro organo social y las que le correspondan en virtud de la ley. la sociedad tendra un Gerente General, quien ejercera la administracion y representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones, 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\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto. Para enajenar, a cualquier titulo, bienes inmuebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, debera obtener la aprobacion de la junta directiva, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion; o las demas funciones que le correspondan como representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendra un suplente, designado por la junta directiva, quien lo reemplazara con identicas facultades en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal.

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 15 del 18 de Febrero de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Bogota, de la sociedad:

GYNOPHARM S.A.

cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 25 de Febrero de 2008 bajo el No. 137,919 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL**CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA**

Fecha: 20080408

Hora Certificado: 11:50:55

Operacion: 02CP20408022

PAGINA No. 4

Principales

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Llobet Poal Manuel | CC.*****14,670,196 |
| 2. Zanatta Reheman Leonardo Andres | CC.*****2,760,271 |
| 3. Munoz Marroquin Diego | CC.*****7,688,292 |
| 4. Montealegre Gonzalez Andres Leonardo | CC.*****79,950,262 |

Suplentes

- | | |
|-----------------------------------|--------------------|
| 1. Agudelo Pelaez Luis Hernando | CC.*****14,238,997 |
| 2. Aroca Almanza Arleth Ayelina | CC.*****36,718,415 |
| 3. Penaranda Urbina Adriana Paola | CC.*****53,120,683 |
| 4. tovar Vasquez Ruth | CC.*****52,175,756 |

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Gerente General.	
Palacios Aragon Luis Alberto	CE.*****319,788

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 49 del 03 de Marzo de 2008 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 11 de Marzo de 2008 bajo el No. 138,342 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Suplente del Gerente.	
Mollajoli Centurion Andres Fernando	CE.*****351,283

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 2 del 13 de Enero de 1998 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 20 de Enero de 1998 bajo el No. 73,393 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Revisor Fiscal Ppal.	
Barros Cera William Alberto	CC.*****8,715,941
Suplente del Revisor Fiscal.	
Duarte Diaz David	CC.*****73,115,965

C E R T I F I C A

*** CONTINUA ***



01



* 6 9 3 2 7 1 4 0 *



17
64
63
6A

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080408

Hora Certificado 11:50:55

Operacion : 02CP20408022

PAGINA No. 5

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 23 de Noviembre del 2.000 bajo el No. 1.872 del libro respectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM 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 de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el 2.164 del libro respectivo, consta que el señor JORGE CASTELLANOS MARTINEZ, identificado con C.C.No.19.460.089, actuando como representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la cedula de ciudadanía No.32.732.070 de Barranquilla, mediante documento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Camara de Comercio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para que en representacion de GYNOPHARM S.A., suscriba las declaraciones cambiarias a los que esta obligada GYNOPHARM S.A. en el giro ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que en esta Camara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolucion, liquidacion o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su ultima Renovacion fue el: 23 de Marzo de 2007.

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

*** MATRICULA SIN RENOVAR ***

*** MATRICULA SIN RENOVAR ***

IMPRESO POR DINAMARCO S.A. VT. 982813715 0001 0-2008

YMK 100

United States Patent [19]
Hill

[11] **4,362,731**
[45] **Dec. 7, 1982**

[54] **MYOTONOLYTIC USE OF
4,5,6,7-TETRAHYDROISOXAZOLO [5,4-C]
PYRIDIN-3-OL AND DERIVATIVES
THEREOF**

[75] **Inventor: Ronald C. Hill, Muttentz, Switzerland**

[73] **Assignee: Sandoz Ltd., Basel, Switzerland**

[21] **Appl. No.: 296,327**

[22] **Filed: Aug. 26, 1981**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Sep. 1, 1980 [GB] United Kingdom 8028199

[51] **Int. Cl.³ A61K 31/44; A61K 31/435**

[52] **U.S. Cl. 424/256; 424/263**

[58] **Field of Search 424/256, 263**

[56] **References Cited**

PUBLICATIONS

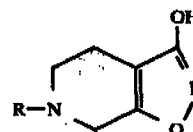
Chem. Abst., vol. 92-157832v (1980).

Primary Examiner—Stanley J. Friedman

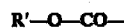
Attorney, Agent, or Firm—Gerald D. Sharkin; Robert S. Honor; Joseph J. Borovian

[57] **ABSTRACT**

The myotonolytic use of compounds of formula I



wherein R is hydrogen, acetyl or a group of formula II

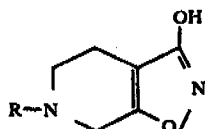


wherein R' is alkyl(C₁₋₈); phenyl; phenyl substituted in the 4-position with halogen, alkoxy(C₁₋₄) or alkyl(C₁₋₄); phenylalkyl; or phenylalkyl in which the phenyl group is substituted in the 4-position with halogen, alkoxy(C₁₋₄) or alkyl(C₁₋₄).

8 Claims, No Drawings

MYOTONOLYTIC USE OF 4,5,6,7-TETRAHYDROISOXAZOLO [5,4-C] PYRIDIN-3-OL AND DERIVATIVES THEREOF

The present invention relates to a novel pharmaceutical use for the compounds of formula I

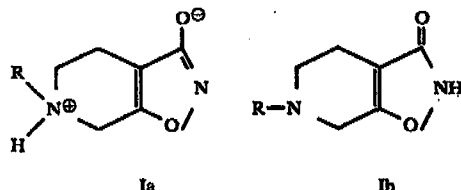


wherein R is hydrogen, acetyl or a group of formula II



wherein R' is alkyl(C₁₋₈); phenyl; phenyl substituted in the 4-position with halogen, alkoxy(C₁₋₄) or alkyl(C₁₋₄); phenylalkyl; or phenylalkyl in which the phenyl group is substituted in the 4-position with halogen, alkoxy(C₁₋₄) or alkyl(C₁₋₄).

The compounds of formula I may also exist as zwitterions of formula Ia and tautomers of formula Ib:



For the sake of convenience formula I as used herein is to be understood as including both the zwitterion and tautomeric forms of formula Ia and Ib as well as mixtures thereof and references to formula I as well as to individual compounds of formula I throughout the specification and claims are to be construed accordingly.

The compounds of formula I as well as processes for their production are known e.g. from European patent application No. 78 100 191.2 filed June 19th, 1978 and published Jan. 24th, 1979 (publication No. 338).

These compounds are known to possess γ -aminobutyric acid (GABA) related activity and are indicated for use in treating GABA system malfunction-related diseases, e.g. neurological and psychiatric disorders such as epilepsy, parkinsonism, schizophrenia, Huntington's chorea, diseases involving malfunction of the pituitary hormones, and cerebral arteriosclerosis.

In accordance with the present invention it has now surprisingly been found that the compounds of formula I also exhibit myotonolytic activity as may be demonstrated in standard animal tests, e.g. as hereinafter described.

The compounds of formula I are therefore useful in the treatment of myotonic conditions (e.g. in inducing muscle relaxation or in treating muscle spasm or muscular spasticity) and may be administered to treat muscle spasm or muscular spasticity as a component of, for example, tension headache, cerebral palsy, tardive dyskinesia, hemiplegia and muscular rheumatism.

The present invention accordingly provides a method of treating myotonic conditions in a subject in need of such treatment, which method comprises administering

to said subject a myotonolytically effective amount of a compound of formula I as hereinbefore defined.

The preferred compound for use in accordance with the method of the invention is the compound of formula I wherein R is hydrogen, namely 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol, hereinafter referred to as THIP.

The compounds of formula I when not in zwitterion form may be administered in free form or in the form of their pharmaceutically acceptable acid addition salts or pharmaceutically acceptable salts with bases. Such salt forms are also known and include for example the hydrochloride and the metal salts, e.g. the sodium salt.

The activity of such pharmaceutically acceptable salt forms will generally be of the same order as that of the respective free compound form. Though the use of the compounds in free form is generally preferred, the use of pharmaceutically acceptable salt forms is also to be understood as falling within the purview of the present invention, and the claims are to be interpreted accordingly.

As used herein all amounts for the formula I compounds recited refer to the amount of the free form. The same applies to weight ratios.

The compounds of formula I, e.g. THIP, are useful as myotonolytics as indicated in standard animal tests, for example in accordance with the following methods.

(a) Inhibition of Thalamonal-induced rigor in the rat:

Rigor is induced in male and female rats (Sprague Dawley strain: 160-200 g) by the administration of 7.5 mg/kg of Thalamonal (2.5 mg/ml droperidol and 0.5 mg/ml fentanyl). After 15 minutes each test animal is immobilized in a hammock and bipolar electrode inserted into the calf muscle of one limb. The electromyogram is recorded on a Beckman Dynograph. Thirty minutes after administration of the Thalamonal, the test compound is administered by i.v. injection into the tail vein in increasing doses at 10 minute intervals. Six rats are used per compound and the dose necessary to reduce the intensity of the rigor by 10% (minimum effective dose=MED) and the dose required to completely abolish the rigor (ED₁₀₀) are determined by comparison of the integrated electromyograms obtained before and after the administration of the test compound.

In the above test compounds of the formula I, e.g. THIP, were found to be active at doses of from about 0.007 to about 15 mg/kg i.v. The MED and ED₁₀₀ for THIP were found to be 0.007 mg/kg i.v. and 4.2 mg/kg i.v. respectively, (MED and ED₁₀₀ values found in this test for the compound Kiazepam, known for use as a myotonolytic, are 0.011 mg/kg i.v. and 2.2 mg/kg i.v. respectively).

(b) Effect on muscle-tone in the rabbit;

The method used is based on that described by Teschendorf et al. [Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 266, 467 (1970)], employing Thüringer rabbits of either sex (weight range 2.0-2.5 kg). The conscious animal is placed on its back between foam-rubber blocks and strapped into position with the right hindpaw fixed to a vertical hinged arm. A bipolar electrode is inserted into the right gastrocnemius muscle in the same leg and muscle activity displayed on an oscillograph.

The apparatus is programmed such that an eccentric disc revolves once every five minutes (time of rotation=3 seconds), urging the hinged arm forward to induce reflex muscle activity in the gastrocnemius muscle (tonic stretch reflex). The potentials arising during

each 3-second period are recorded by digital counter, the input sensitivity of which is so adjusted that stray potentials arising during the resting period are disregarded.

Before injection of the first dose of the test compound a 1-hour adaptation period is allowed during which the tonic stretch reflex is elicited at 5-minute intervals. The mean of the last 5 recordings during the adaptation period is calculated and the post-treatment values are each expressed as a percentage of this mean. The test compound is injected i.v. in increasing doses at hourly intervals and the maximum effect of each dose (lowest number of potentials arising during elicitation of the tonic stretch reflex) used to construct a dose-response curve, from which the ED₅₀ is calculated by regression analysis. 2 to 10 animals are used per test compound at each of the test dosages.

In the above test, compounds of the formula I, e.g. THIP, were found to be active at doses of from about 0.5 to 10 mg/kg i.v. The ED₅₀ for THIP was found to be 1.05 mg/kg i.v. (ED₅₀ found in this test for Diazepam = 0.23 mg/kg i.v.).

(c) Effect on climbing behaviour in the mouse:

The method used is based upon that described by Kniep [Arch. Int. Pharmacodyn. Therapie, 126, 238 (1960)]. In this method the test substance is administered s.c. to male mice of the OFA strain and weighing 20–28 g. One hour after administration the mice are placed in a transparent, plexiglass cylinder of 26 cm diameter and 40 cm high, having a wire mesh grid placed at an angle of 45° across half of the bottom of the cylinder. The number of climbing acts from the floor onto the grid are counted for each mouse separately during the 10 minute period immediately following. A climbing act is considered to have occurred when an animal places all four paws on the grid. Ten mice, divided into two groups of five, are used per dose and the ED₅₀, estimated by half-log regression analysis, is taken as the dose which reduces the total number of climbing acts by 50% compared to animals treated with solvent only.

Compounds of the formula I, e.g. THIP, were found to be active in the above test at doses of from about 1 to about 10 mg/kg i.p. The ED₅₀ for THIP was found to be 4.0 mg/kg i.p. (ED₅₀ found in this test for Diazepam = 5.6 mg/kg i.p.).

The compound THIP is physiologically tolerated, for example over periods of 14 days administered at a dosage of 60 mg/kg p.o. in rats and at a dosage of 20 mg/kg/day p.o. in dogs and baboons. The LD₅₀ for THIP is 70 mg/kg i.v. and 195 mg/kg p.o., in the mouse. The tolerability of other compounds of formula I is of the same order as that of THIP.

The compounds of the invention, in particular the compound THIP, also have the advantage over other compounds known for myotonolytic use, e.g. belonging to the benzodiazepine class, of not supporting physical dependency. This may be demonstrated e.g. in the single dose suppression test in morphine dependent rhesus monkeys, conducted e.g. as follows: 4 male, morphine-dependent rhesus monkeys weighing 3.2–4.5 kg are each kept in a metal harness (weight 600 g), in separate, open-fronted cubicles (70 × 70 × 90 cm) with free access to food and water, and with a maintained 12 hour light-day cycle (6 a.m.–6 p.m. light). After 7 days acclimatisation to their harnesses and to the cages, the monkeys are anaesthetised with pentothal i.v. and halothane and implanted with a single-lumen catheter into the left jugular vein. The free end of the catheter is then led

subcutaneously over the shoulder of each animal and out through a small stab wound made in the skin between the shoulder blades. The monkeys are refitted into their harnesses and connected to a saline-filled cannula leading from injection pumps. During the 7-day recovery period the monkeys receive 0.8 ml physiological saline through the outer cannula every 30 minutes in order to keep the tip of the cannula in the jugular vein free of clots. Thereafter each monkey receives programmed injections of morphine, two monkeys at dosages of 3.2 mg/kg, 6 times daily and two at 5.6 mg/kg, 6 times daily, administration being effected at intervals of 4 hours for a period of from 33–46 weeks. Sixteen hours after the last injection of morphine, each monkey receives an intravenous injection of one dose of test compound and the degree to which the morphine withdrawal syndrome is suppressed is recorded at 30 minute intervals until the symptoms have returned to the pre-treatment level.

The compound THIP was found to have no effect on the severity or duration of morphine withdrawal syndrome when administered at dosages of 1 and 3.2 mg/kg i.v. to monkeys previously receiving individual morphine dosages of both 3.2 and 5.6 mg/kg.

Clinical trials suitable for demonstrating myotonolytic effectiveness of compounds of formula I may be conducted with patients exhibiting e.g. (i) spasticity consequent to cerebral and/or spinal lesion and (ii) cerebral paresis, as trial subjects. Suitable clinical trial programmes are as follows:

1. For subjects exhibiting spasticity consequent to cerebral and/or spinal lesion:

Test compound, e.g. THIP, is administered to individual trial subjects per orally at a dosage of from 15 to 40 mg. To determine myotonolytic effectiveness of the dosage the following parameters are determined in accordance with standard techniques:

- T-reflex (Achilles' tendon reflex)
- Resistance to passive extension (tonus-catch)
- Flexor reflex (threshold)
- Muscle force
- Clonus

All subjects are submitted to a full clinical examination before and after completion of the trial and blood-pressure and pulse are measured continuously during the trial period. All side-effects of any degree are recorded.

2. For subjects exhibiting cerebral paresis:

Test compound, e.g. THIP, is administered to individual trial subjects per orally at an initial daily dosage rate of 3 × 2.5 mg and the daily dosage rate is increased on consecutive or alternate days by 2.5 mg/day at each increase. During this phase observations are made for the following parameters:

- Gait
- Resistance to passive extension (tonus-catch)
- Muscle force
- Clonus
- Reflex zones (crossed adduction)

Increase of dosage rate is continued until a maximum therapeutic effect is observed or until occurrence of side-effects and at all events not beyond a maximum daily dosage of 3 × 30 mg. Once the maximum therapeutic dosage is established for individual test subjects, this is maintained constant for a period of ca. 7 days, with continued observation for the recited parameters. During the trials the subjects are maintained free of other myotonolytic medication, in particular of benzodiazepine.

pine therapy and, as far as possible, of any other medication. Methorale is administered to treat any occurrence of sleep disturbance and the occurrence of all side-effects is recorded.

The amount of compound administered in practicing the method of the invention will of course vary according to e.g. the particular compound employed, the mode of administration, the condition to be treated and the therapy desired.

In general satisfactory results are obtained using the compounds of formula I, e.g. THIP, at a daily dose of from about 0.2 to about 40 mg/kg. Conveniently the compound is presented in unit dosage form administered once or 2 to 4 times a day or in sustained release form. A suitable daily dosage regimen for patients requiring myotonolytic therapy is for example as described above for clinical trial programmes. In general a suitable oral daily dosage is from about 4 to about 40 mg, preferably from about 5 to about 20 mg, and suitable unit dosage forms contain from about 1 to about 20 mg, preferably about 5 to about 10 mg of for example the compound THIP in association with a pharmaceutical carrier or diluent. Pharmaceutical compositions for use in the method of the invention may be prepared in accordance with standard techniques for example by admixture of the active ingredient with conventional pharmaceutically acceptable diluents or carriers and optionally other excipients. Suitable forms for administration include tablets, capsules and injectable solutions. Solid forms, in particular unit dosage forms, suitable for oral administration are preferred.

In addition to the foregoing the present invention also provides

- (i) a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I as hereinbefore defined as active ingredient, for use in a method according to the present invention as well as
- (ii) a pack containing a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I as hereinbefore defined as active ingredient, said pack being associated with instructions for the use of said composition in a method according to the present invention. The instructions may for example be physically associated with, e.g., printed upon, the pack.

The following examples illustrate compositions for use in accordance with the method of the invention.

EXAMPLE

Production of pharmaceutical compositions

Tablets may contain the active agent in admixture with conventional pharmaceutically acceptable excipients, e.g. inert diluents, such as microcrystalline cellulose, lactose and starch; disintegrating agents, e.g. starch, colloidal silicium dioxide and alginic acid; binding agents, e.g. gelatin and polyvinylpyrrolidone; lubricating agents, e.g. magnesium stearate, stearic acid and talc as well as flavouring, colouring and sweetening agents. The tablets may be uncoated or coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period.

For the manufacture of tablets, the compounds of formula I can be mixed with lactose and corn starch and granulated with aqueous polyvinylpyrrolidone or gelatine solution. The dried granulate is compressed into tablets in the presence of corn starch, silicium dioxide

and magnesium stearate. In this way, there may be obtained, e.g. tablets of the following composition:

Ingredients	5 mg Tablet
Compound of formula I e.g. THIP	5.0 mg
Lactose	117.0 mg
Corn Starch	14.0 mg
Polyvinylpyrrolidone	3.0 mg
Silicium dioxide (colloidal)	0.3 mg
Magnesium stearate	0.7 mg
Total tablet weight	140.0 mg

These tablets may be administered orally in a dosage of e.g. one tablet two to four times per day. Capsules may contain the active agent alone or admixed with an inert solid diluent, for example as mentioned above.

Capsules containing the ingredients indicated below may be prepared by conventional techniques and are administered at a dosage of one capsule 2 to 4 times a day:

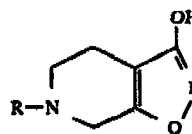
Ingredients	5 mg Capsule	15 mg Capsule
Compound of formula I e.g. THIP as the hydrate	5.0 mg	15.0 mg
Corn starch	135.9 mg	131.9 mg
Lactose (200 mesh)	203.85 mg	197.85 mg
Silicium dioxide (Aerosil 200)	1.75 mg	1.75 mg
Magnesium stearate	3.5 mg	3.5 mg
Total content weight	350.0 mg	350.0 mg
Capsule weight	97.0 mg	97.0 mg
Total Capsule weight	447.0 mg	447.0 mg

Solutions and suspensions may contain the compound of formula I as the active agent in admixture with any of the conventional excipients utilized for the preparation of such compositions, e.g. suspending agents, such as methylcellulose, tragacanth and microcrystalline cellulose; wetting agents, such as lecithin, polyoxyethylene stearate and polyoxyethylene sorbitan monoleate; flavouring, colouring and sweetening agents and preservatives, such as methyl-p-hydroxy-benzoate.

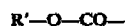
Such liquid preparations may be put up in the form of e.g. injectable or per-oral suspensions containing e.g. 5 and 10 mg active ingredient respectively and suitable for administration once or 2 to 4 times per day.

What we claim is:

1. A method of treating myotonic conditions in a subject in need of such treatment, which method comprises administering to said subject a myotonolytically effective amount of a compound of formula I



wherein R is hydrogen, acetyl or a group of formula II



wherein R' is alkyl(C₁₋₈); phenyl; phenyl substituted in the 4-position with halogen, alkoxy (C₁₋₄) or alkyl(C₁₋₄); phenylalkyl; or phenylalkyl in which the phenyl

23
~~70~~
70

4,362,731

7.

group is substituted in the 4-position with halogen, alkoxy(C₁₋₄) or alkyl(C₁₋₄).

2. A method according to claim 1, wherein the compound of formula I is 4,3,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol.

3. A method according to claim 1 of treating muscle spasm or muscular spasticity occurring as a component of tension headache, cerebral palsy, hemiplegia or muscular rheumatism.

4. A method according to claim 1, wherein the compound of formula I is administered at a daily dosage of from about 1 to about 40 mg.

8

5. A method according to claim 4, wherein the compound of formula I is administered at a daily dosage of from about 5 to about 20 mg.

5 6. A method according to claim 1, wherein the compound of formula I is administered orally in unit dosage form.

7. A method according to claim 6, wherein each unit dosage contains from about 1 to about 20 mg of the compound of formula I.

10 8. A method according to claim 7, wherein each unit dosage contains from about 5 to about 15 mg of the compound of formula I.

* * * * *

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

2020
Bogotá, D.C.,

Act 430.

Doctor:
Emilio Ferrero
Apoderado

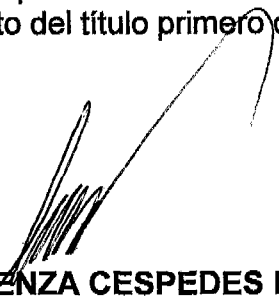
Oficio-Nº: 7397

ASUNTO:	Radicación PCT N°	07-7765
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	440
	Folios	011

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 Gynopharm 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, _____.

202021