



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

1. Oposición a solicitud de:

- ☒ Patente de invención
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: 11 143.266

Solicitante: GENENTECH, INC.- NSABP FOUNDATION,INC

Apoderado: JUAN PABLO CADENA

Título de la Nueva Creación: TERAPIA COMPLEMENTARIA CONTRA EL CÁNCER

Gaceta: 645

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural ☒ Persona Jurídica
SYNTHESIS S.A.S.

Nombre o denominación /Razón social completa

LUIS PALACIOS ARAGON

Nombre del representante legal

Documento de identificación: C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☒ Otro ☐ Cuál _____

Número 860000760-1 _____

Dirección. CRA 44 20C 73 _____ Ciudad BOGOTA

Teléfono 3692222 Fax: _____ Correo electrónico _____

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado:

MORENO BOHORQUEZ ELIANA ISaura

51.975.664

83823

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección del representante

CRA 13 119-95 OFICINA 104

Dirección electrónica
negocios@optimum-co.com

No. Fax
(571)6121979

Número telefónico
(571)2131213

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general:

4. Fundamentos de la oposición

Causal: Art14, 16, 18,20 y 30 de la decisión 486 de la CAN no cumple con los requisitos De patentabilidad.

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 hecho".

Prórroga:

SI

☐

NO

☐**5. Anexos**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poder, si fuera el caso.
- ☒ Fundamentos de la oposición. Se anexan 9 folios (obligatorios indicar cuántos).
- ☒ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 22 folios (obligatorios indicar cuántos)
- ☒ Copias para traslado.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

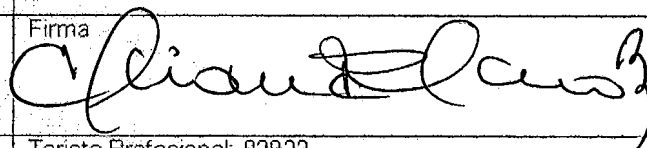
6. Firma

Nombre del Firmante

ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ

CC. 51.975.664

Firma



Tarjeta Profesional: 83823

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0069641

Bogotá D.C., Julio 10 de 2012 - 10:50:29

RECIBIDO DE : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. NI 860.000.760

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	468325900	09/07/2012	1.260.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
			315.000.00	315.000.00
				\$315.000.00

SON: **TRESCIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-143266- -00004-0000

Fecha: 2012-08-15 08:54:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 41

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

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

Julio 10 de 2012 - 10:50:29

Señor Director,
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 11 143266
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"TERAPIA COMPLEMENTARIA CONTRA EL CÁNCER"
Solicitante : GENENTECH, INC.- NSABP FOUNDATION, INC.
Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 645 del 31 de mayo de 2012

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 **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Bogotá, 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 "*TERAPIA COMPLEMENTARIA CONTRA EL CÁNCER*", cuyo titular es **GENENTECH, INC.- NSABP FOUNDATION, INC.**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular anticuerpos anti-VEGF tal como bevacizumab. 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 24 de octubre de 2011, reivindicando prioridad bajo la solicitud US20090171008P del 2009-04-20; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 645 del 31 de mayo de 2012, cuya publicación internacional corresponde a la WO2010123891 del 2010-10-28.

2.2. La solicitud colombiana 11 143.266 objeto de la presente oposición, comprende métodos de terapia complementaria para pacientes con cáncer que han demostrado mejoras significativas sobre en la sobrevida del paciente. Los métodos se caracterizan por el suministro de anticuerpos anti-VEGF durante un periodo de

tiempo determinado. La presente invención resulta útil en el tratamiento de enfermedades y afecciones patológicas humanas. Más específicamente, la invención se refiere al uso de agentes antiangiogénicos en la terapia complementaria contra el cáncer.

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

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

- D1: WO2008077077 publicada el 26 de junio de 2008.

2.5. Ahora bien, además que el uso en un método de tratamiento del activo bevacizumab no es objeto de protección en Colombia, de igual manera dicho tratamiento adicionalmente no comprende novedad alguna, dado que el documento D1, antepone tal, debido a que esta anterioridad se refiere a métodos de tratamiento de tumores benignos, precancerosos, o no metastásicos con un antagonista de los anti-VEGF-específicas sobre el que se describen los métodos de tratamiento de un sujeto en riesgo de desarrollar tumores benignos, precancerosos, o no metastásico con un antagonista de los anti-VEGF-específica y se describen métodos para tratar o prevenir la recurrencia de un tumor con un antagonista de los anti-VEGF-específica así como el uso de VEGF-antagonistas específicos de la terapia neoadyuvante y adyuvante para el cáncer. Particularmente, D1 da a conocer (ver página 5 línea 1 hasta la página 16 línea 14, página 36 línea 22 a la página 37 línea 15, páginas 59 y 60, reivindicaciones 1-38) métodos de tratamiento de un cáncer mediante métodos de reducción de tamaño del tumor y los métodos de tratamiento de un sujeto con cáncer operable, los métodos de tratamiento neoadyuvante, los métodos de prevención de la recurrencia de la cáncer en un sujeto, métodos para reducir la probabilidad de recurrencia del cáncer en un sujeto y los métodos para prevenir el rebrote de un tumor en un sujeto, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un antagonista de VEGF-específico (por ejemplo, el anticuerpo anti-VEGF) bevacizumab en dicho sujeto. Dichos métodos de D1, en el que el paciente ha experimentado una cirugía definitiva y en donde dicho antagonista anti-VEGF se administra durante más de un año. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud además no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición además de referirse a una materia que no es objeto de protección en Colombia, a la luz del documento D1 carece evidentemente también de NOVEDAD.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 11 143.266 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con los 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, 20 de abril de 2009 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, métodos de tratamiento de un cáncer mediante métodos de reducción de tamaño del tumor y los métodos de tratamiento de un sujeto con cáncer operable, los métodos de tratamiento neoadyuvante, los métodos de prevención de la recurrencia de la cáncer en un sujeto, métodos para reducir la probabilidad de recurrencia del cáncer en un sujeto y los métodos para prevenir el rebrote de un tumor en un sujeto, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un antagonista de

VEGF-específico (por ejemplo, el anticuerpo anti-VEGF) bevacizumab en dicho sujeto, 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 ***“TERAPIA COMPLEMENTARIA CONTRA EL CÁNCER”***, cuyo titular es

GENENTECH, INC.- NSABP FOUNDATION, INC, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 645 del 31 de mayo de 2012.

3. PRUEBAS

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

- D1: WO2008077077 publicada el 26 de junio de 2008.

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:

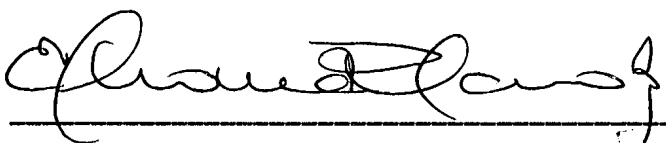
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: WO2008077077 publicada el 26 de junio de 2008.

6. NOTIFICACIONES

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

Señor director,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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

ANEXO 1

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 June 2008 (26.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/077077 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 38/17 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
A61K 38/19 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 38/43 (2006.01)

02130 (US). MASS, Robert, D. [US/US]; 106 Elinor
Avenue, Mill Valley, CA 94941 (US).

(74) Agent: ELBING, Karen, L.; Clark & Elbing LLP, 101
Federal Street, Boston, MA 02110 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/088000

(22) International Filing Date:

18 December 2007 (18.12.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/870,741 19 December 2006 (19.12.2006) US
60/870,745 19 December 2006 (19.12.2006) US
60/877,267 27 December 2006 (27.12.2006) US
60/919,638 22 March 2007 (22.03.2007) US
60/958,384 5 July 2007 (05.07.2007) US
60/989,397 20 November 2007 (20.11.2007) US

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

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

(71) Applicant (for all designated States except US): GENEN-
TECH, INC.; 1 DNA Way, South San Francisco, CA
94080-4990 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FERRARA,
Napoleone [US/US]; 2090 Pacific Avenue #704, San
Francisco, CA 94109 (US). KORSISAARI, Nina
[FI/US]; 11 Goldsmith St. Apt.1, Jamaica Plain, MA

Published:

- without international search report and to be republished
upon receipt of that report
- with sequence listing part of description published sepa-
rately in electronic form and available upon request from
the International Bureau

(54) Title: VEGF-SPECIFIC ANTAGONISTS FOR ADJUVANT AND NEOADJUVANT THERAPY AND THE TREATMENT
OF EARLY STAGE TUMORS

(57) Abstract: Disclosed herein are methods of treating benign, pre-cancerous, or non- metastatic tumors using an anti-VEGF-
specific antagonist. Also disclosed are methods of treating a subject at risk of developing benign, pre-cancerous, or non- metastatic
tumors using an anti-VEGF-specific antagonist. Also disclosed are methods of treating or preventing recurrence of a tumor using an
anti-VEGF-specific antagonist as well as use of VEGF-specific antagonists in neoadjuvant and adjuvant cancer therapy.

WO 2008/077077 A2

Summary of the Invention

The use of VEGF-specific antagonists in combination with chemotherapy has been shown to be beneficial in patients with metastatic colorectal and non-small cell lung cancer, among others, but little is known about the impact of VEGF-specific antagonist therapy on benign or early stage tumors; the recurrence of tumors after dormancy, surgical, or other intervention; the development of secondary site tumors from dormant tumors, malignant tumors, or micrometastases; or in the adjuvant or neoadjuvant setting. We provide herein results that demonstrate that VEGF-specific antagonists can be used for the treatment of early stage tumors including benign, pre-cancerous, non-metastatic, and operable tumors. The results further demonstrate that VEGF-specific antagonists can be used for neoadjuvant therapy of cancer (e.g., benign or malignant cancers) or for preventing and/or reducing the likelihood of cancer recurrence (e.g., benign or malignant cancers), including methods of adjuvant therapy. The invention constitutes a significant medical breakthrough providing for the more effective, less toxic, care of patients with cancer, including benign, early stage, and operable cancers (both prior to and after surgery).

Accordingly, the invention features methods of treating a benign, pre-cancerous or non-metastatic cancer in a subject, which comprise administering to the subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist. In certain embodiments, the administration of the VEGF-specific antagonist prevents the benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancer from becoming an invasive or metastatic cancer. For example, the benign, pre-cancerous or non-metastatic cancer can be a stage 0, stage I, or stage II cancer, and in certain embodiments, the administration of the VEGF-specific antagonist prevents the benign, pre-cancerous or non-metastatic cancer from progressing to the next stage(s), e.g., a stage I, a stage II, a stage III or stage IV cancer. In certain embodiments, the VEGF-specific antagonist is administered for a time and in an amount sufficient to treat the benign, pre-cancerous, or non-metastatic tumor in the subject or to prevent the benign, pre-cancerous, or non-metastatic tumor from becoming an invasive or metastatic cancer. In certain embodiments,

VEGFR-2 (Flk-1/KDR), the latter being the major transmitter of vascular endothelial cell mitogenic signals of VEGF-A. Additionally, neuropilin-1 has been identified as a receptor for heparin-binding VEGF-A isoforms, and may play a role in vascular development.

5 In addition to being an angiogenic factor, VEGF, as a pleiotropic growth factor, exhibits multiple biological effects in other physiological processes, such as endothelial cell survival and proliferation, vessel permeability and vasodilation, monocyte chemotaxis, and calcium influx. Moreover, other studies have reported mitogenic effects of VEGF on a few non-endothelial cell types, such as retinal
10 pigment epithelial cells, pancreatic duct cells, and Schwann cells.

The recognition of VEGF as a primary regulator of angiogenesis in pathological conditions has led to numerous attempts to block VEGF activities in conditions that involve pathological angiogenesis.

15 VEGF expression is upregulated in a majority of malignancies and the overexpression of VEGF correlates with a more advanced stage or with a poorer prognosis in many solid tumors. Therefore, molecules that inhibit VEGF signaling pathways have been used for the treatment of relatively advanced solid tumors in which pathological angiogenesis is noted.

20 Despite the evidence implicating the role of VEGF in the development of conditions or diseases that involve pathological angiogenesis, including late stage and metastatic or invasive tumors, less is known about the role of VEGF in early stage or benign cancers, the recurrence of tumors after dormancy, or in the development of secondary site tumors from dormant tumors, malignant tumors, or micrometastases. The invention addresses these and other needs, as will be apparent upon review of the
25 following disclosure.

administering the VEGF-specific antagonist reduces tumor size, tumor burden, or the tumor number of the benign, pre-cancerous, or non-metastatic tumor. The VEGF-specific antagonist can also be administered in an amount and for a time to decrease the vascular density in the benign, pre-cancerous, or non-metastatic tumor.

5 As described herein, the methods of the invention can be used to treat, e.g., a stage 0 (e.g., a carcinoma in situ), stage I, or stage II cancer. The methods of neoadjuvant and adjuvant therapy can be used to treat any type of cancer, e.g., benign or malignant. In certain embodiments of the invention, the cancer is an epithelial cell solid tumor, including, but not limited to, gastrointestinal cancer, colon cancer, breast
10 cancer, prostate cancer, renal cancer, lung cancer (e.g., non-small cell lung cancer), melanoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, head and neck cancer, liver cancer and soft tissue cancers (e.g., B cell lymphomas such as NHL and multiple myeloma and leukemias such as chronic lymphocytic leukemia). In another embodiment, the benign, pre-cancerous, or non-metastatic tumor is a polyp, adenoma, fibroma, lipoma,
15 gastrinoma, insulinoma, chondroma, osteoma, hemangioma, lymphangioma, meningioma, leiomyoma, rhabdomyoma, squamous cell papilloma, acoustic neuromas, neurofibroma, bile duct cystadenoma, leiomyomas, mesotheliomas, teratomas, myxomas, trachomas, granulomas, hamartoma, transitional cell papilloma, pleiomorphic adenoma of the salivary gland, desmoid tumor, dermoid cyst, papilloma,
20 cystadenoma, focal nodular hyperplasia, or a nodular regenerative hyperplasia. In another embodiment, the method is desirably used to treat an adenoma. Non-limiting examples of adenomas include liver cell adenoma, renal adenoma, metanephric adenoma, bronchial adenoma, alveolar adenoma, adrenal adenoma, pituitary adenoma, parathyroid adenoma, pancreatic adenoma, salivary gland adenoma, hepatocellular
25 adenoma, gastrointestinal adenoma, tubular adenoma, and bile duct adenoma.

The invention also features methods that comprise administering to a subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist to prevent occurrence or recurrence of a benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancer in the subject. In certain embodiments of the invention, the subject is at risk for cancer, polyps, or a

cancer syndrome. In one example, the subject has a family history of cancer, polyps, or an inherited cancer syndrome (e.g., multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)). In certain aspects of the invention, the subject is at risk of developing a benign, pre-cancerous, or non-metastatic gastrointestinal tumor, a desmoid tumor, or an adenoma (e.g., a gastrointestinal adenoma, a pituitary adenoma, or a pancreatic adenoma). In certain embodiments, the method prevents occurrence or recurrence of said benign, pre-cancerous or non-metastatic cancer in a subject who has never had a tumor, a subject who has never had a clinically detectable cancer, or a subject who has only had a benign tumor.

10 In another aspect, the invention features a method of treating a stage 0, stage I or stage II gastrointestinal tumor in a subject that includes administering to the subject a VEGF-specific antagonist for a time and in an amount sufficient to treat the stage 0, stage I, or stage II gastrointestinal tumor in the subject. The gastrointestinal tumor can be any stage 0, stage I, or stage II cancer of the gastrointestinal system including, anal cancer, colorectal cancer, rectal cancer, esophageal cancer, gallbladder cancer, gastric cancer, liver cancer, pancreatic cancer, and cancer of the small intestine. In one embodiment, the gastrointestinal tumor is a stage 0 (e.g., a high grade adenoma) or stage I tumor. In one embodiment, the subject has not previously undergone a resection to treat the gastrointestinal tumor.

20 In another aspect, the invention features a method of treating a subject at risk of developing a gastrointestinal tumor that includes administering to the subject a VEGF-specific antagonist for a time and in an amount sufficient to prevent the occurrence or reoccurrence of the gastrointestinal tumor in the subject. The gastrointestinal tumor can be any gastrointestinal tumor including but not limited to an adenoma, one or more polyps, or a stage 0, I, or II cancer.

25 In certain embodiments of the above methods, the subject is a human over the age of 50, has an inherited cancer syndrome, or has a family history of colon cancer or polyps. Non-limiting examples of inherited gastrointestinal cancer syndromes include familial adenomatous polyposis (FAP), Gardner's syndrome, pancreatic cancer, and

hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). In certain embodiments, the subject may or may not have previously undergone a colonoscopy. In one embodiment, the VEGF-specific antagonist is administered in an amount and for a time to reduce the number of adenomatous colorectal polyps in a subject having FAP.

5 In another aspect, the invention features a method of preventing or reducing the likelihood of recurrence of a cancer in a subject that includes administering to the subject a VEGF-specific antagonist for a time and in an amount sufficient to prevent or reduce the likelihood of cancer recurrence in the subject. The invention includes a method of preventing the recurrence of a cancer in a subject having a tumor that
10 includes the steps of removing the tumor (e.g., using definitive surgery) and thereafter administering to the subject a VEGF-specific antagonist. The invention includes methods of preventing the regrowth of a tumor in a subject that includes the steps of removing the tumor (e.g., using definitive surgery) and thereafter administering to the subject a VEGF-specific antagonist. In a related aspect, the invention includes a
15 method of preventing recurrence of cancer in a subject or reducing the likelihood of cancer recurrence in a subject that optionally includes administering to the subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist prior to surgery, performing definitive surgery, and administering an effective amount of a VEGF-specific antagonist following the surgery wherein the administration of the VEGF-specific antagonist after
20 the surgery prevents recurrence of the cancer or reduces the likelihood of cancer recurrence. In another related aspect, the invention includes a method of preventing recurrence of cancer in a subject or reducing the likelihood of cancer recurrence in a subject that includes administering to the subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist in the absence of any additional anti-cancer therapeutic agent,
25 wherein the administering prevents recurrence of cancer in a subject or reduces the likelihood of cancer recurrence in a subject.

For each of the above aspects, the tumor can be any type of tumor including but not limited to the solid tumors, and particularly the tumors and adenomas, described herein. The subject can have a dormant tumor or micrometastases, which

may or may not be clinically detectable. In one embodiment of this aspect, the VEGF specific antagonist is administered for a time and in an amount sufficient to reduce neovascularization of a dormant tumor or micrometastases. In another embodiment, the VEGF-specific antagonist is administered for a time and in an amount sufficient to
5 prevent occurrence of a clinically detectable tumor, or metastasis thereof, or to increase the duration of survival of the subject.

In one embodiment, the VEGF-specific antagonist is a monotherapy. In another embodiment, the subject has been previously treated for the tumor, for example, using an anti-cancer therapy. In one example, the anti-cancer therapy is
10 surgery. In another embodiment, the subject can be further treated with an additional anti-cancer therapy before, during (e.g., simultaneously), or after administration of the VEGF-specific antagonist. Examples of anti-cancer therapies include, without limitation, surgery, radiation therapy (radiotherapy), biotherapy, immunotherapy, chemotherapy, or a combination of these therapies.

15 In embodiments where the subject has undergone definitive surgery, the VEGF-specific antagonist is generally administered after a period of time in which the subject has recovered from the surgery. This period of time can include the period required for wound healing or healing of the surgical incision, the time period required to reduce the risk of wound dehiscence, or the time period required for the
20 subject to return to a level of health essentially similar to or better than the level of health prior to the surgery. The period between the completion of the definitive surgery and the first administration of the VEGF-specific antagonist can also include the period needed for a drug holiday, wherein the subject requires or requests a period of time between therapeutic regimes. Generally, the time period between completion
25 of definitive surgery and the commencement of the VEGF-specific antagonist therapy can include less than one week, 1 week, 2 weeks, 3 weeks, 4 weeks (28 days), 5 weeks, 6 weeks, 7 weeks, 8 weeks, 3 months, 4 months, 5 months, 6 months, 7 months, 8 months, 9 months, 10 months, 11 months, 1 year, 2 years, 3 years, or more

In one embodiment, the period of time between definitive surgery and administering the VEGF-specific antagonist is greater than 2 weeks and less than 1 year.

Each of the above aspects can further include monitoring the subject for recurrence of the cancer.

5 The invention also provides methods of neoadjuvant therapy prior to the surgical removal of operable cancer in a subject, e.g., a human patient, comprising administering to the patient an effective amount of a VEGF-specific antagonist, e.g., bevacizumab, where the patient has been diagnosed with a tumor or cancer. The VEGF-specific antagonist can be administered
10 alone or in combination with at least one chemotherapeutic agent.

 The invention also includes a method of treating a subject with operable cancer that includes administering to the subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist prior to surgery and thereafter performing surgery whereby the cancer is resected. In one embodiment, the method
15 further includes the step of administering to the subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist after surgery to prevent recurrence of the cancer.

 In another aspect, the invention concerns a method of neoadjuvant therapy comprising administering to a subject with operable cancer an effective amount of a VEGF-specific antagonist, e.g., bevacizumab, and at
20 least one chemotherapeutic agent prior to definitive surgery. The method can be used to extend disease free survival (DFS) or overall survival (OS) in the subject. In one embodiment, the DFS or the OS is evaluated about 2 to 5 years after initiation of treatment.

 In another aspect, the invention includes a method of reducing tumor
25 size in a subject having an unresectable tumor comprising administering to the subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist wherein the administering reduces the tumor size thereby allowing complete resection of the tumor. In one embodiment, the method further includes administering to

the subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist after complete resection of the tumor.

In another aspect, the invention concerns a method of treating cancer in a subject comprising the following steps: a) a first stage comprising a plurality of treatment cycles wherein each cycle comprises administering to the subject
5 an effective amount of a VEGF-specific antagonist, e.g., bevacizumab, and at least one chemotherapeutic agent at a predetermined interval; b) a definitive surgery whereby the cancer is removed; and c) a second stage comprising a plurality of maintenance cycles wherein each cycle comprises administering to
10 the subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist, e.g., bevacizumab, without any chemotherapeutic agent at a predetermined interval.

In one embodiment, the first stage comprises a first plurality of treatment cycles wherein a VEGF-specific antagonist, e.g., bevacizumab, and a first chemotherapy regimen are administered followed by a second plurality of
15 treatment cycles wherein a VEGF-specific antagonist, e.g., bevacizumab, and a second chemotherapy regimen are administered. In one embodiment, if the cancer to be treated is breast cancer, the first chemotherapy regimen comprises doxorubicin and cyclophosphamide and the second chemotherapy regimen comprises paclitaxel.

20 The invention provides methods comprising administering to a subject with metastatic or nonmetastatic cancer, following definitive surgery, an effective amount of a VEGF-specific antagonist, e.g., bevacizumab. In one embodiment the method further includes the use of at least one chemotherapeutic agent. The method can be used to extend DFS or OS in the
25 subject. In one embodiment, the DFS or the OS is evaluated about 2 to 5 years after initiation of treatment. In one embodiment, the subject is disease free for at least 1 to 5 years after treatment.

In one aspect, the method comprises the following steps: a) a first stage comprising a plurality of treatment cycles wherein each cycle comprises

administering to the subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist, e.g., bevacizumab, and at least one chemotherapeutic agent at a predetermined interval; and b) a second stage comprising a plurality of maintenance cycles wherein each cycle comprises administering to the subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist, e.g., bevacizumab, without any chemotherapeutic agent at a predetermined interval; wherein the combined first and second stages last for at least one year after the initial postoperative treatment. In one embodiment, the first stage comprises a first plurality of treatment cycles wherein a VEGF-specific antagonist, e.g., bevacizumab, and a first chemotherapy regimen are administered, followed by a second plurality of treatment cycles wherein a VEGF-specific antagonist, e.g., bevacizumab, and a second chemotherapy regimen are administered. If the cancer to be treated is breast cancer, for example, the first chemotherapy regimen comprises doxorubicin and cyclophosphamide and the second chemotherapy regimen comprises paclitaxel.

In certain embodiments of each of the above aspects, the VEGF-specific antagonist is a compound that binds to VEGF or reduces VEGF expression or biological activity. The VEGF-specific antagonist can be any one of the following exemplary compounds: a polypeptide that specifically binds to VEGF, a VEGF-specific ribozyme, a VEGF-specific peptibody, an antisense nucleobase oligomer complementary to at least a portion of a nucleic acid molecule encoding a VEGF polypeptide, a small RNA molecule complementary to at least a portion of a nucleic acid molecule encoding a VEGF polypeptide, or an aptamer. The polypeptide that specifically binds to VEGF can be a soluble VEGF receptor protein, or VEGF binding fragment thereof, or a chimeric VEGF receptor protein such as Flt-1/Fc, KDR/Fc, or Flt/KDR/Fc. The polypeptide that specifically binds to VEGF can also be an anti-VEGF antibody or antigen-binding fragment thereof. The anti-VEGF antibody, or antigen-binding fragment thereof, can be a monoclonal antibody, a chimeric antibody, a fully human antibody, or a humanized antibody. Exemplary antibodies useful in the

methods of the invention include bevacizumab (AVASTIN®), G6-31, B20-4.1, and fragments thereof. The antibody, or antigen-binding fragment thereof, can also be an antibody that lacks an Fc portion, an F(ab')₂, an Fab, or an Fv structure.

Depending on the type and severity of the disease, preferred dosages for the
5 VEGF-specific antagonist, e.g., bevacizumab, are described herein and can range from about 1 µg/kg to about 50 mg/kg, most preferably from about 5mg/kg to about 15mg/kg, including but not limited to 7.5 mg/kg or 10 mg/kg. The frequency of administration will vary depending on the type and severity of the disease. For repeated administrations over several days or longer, depending on the condition, the
10 treatment is sustained until the cancer is treated or the desired therapeutic effect is achieved, as measured by the methods described herein or known in the art. In one example, the VEGF-specific antagonist (e.g., an antibody) of the invention is administered once every week, every two weeks, or every three weeks, at a dose rang from about 5 mg/kg to about 15 mg/kg, including but not limited to 7.5 mg/kg or 10
15 mg/kg. However, other dosage regimens may be useful. The progress of the therapy of the invention is easily monitored by conventional techniques and assays.

In additional embodiments of each of the above aspects, the VEGF-specific antagonist is administered locally or systemically (e.g., orally or intravenously). In one embodiment, the treatment with a VEGF-specific antagonist is prolonged until tl
20 patient has been cancer free for a time period selected from the group consisting of, 1 year, 2 years, 3 years, 4 years 5 years, 6 years, 7 years, 8 years, 9 years, 10 years, 11 years, and 12 years.

Although the subject can be treated in a number of different ways prior to, during, or after the administration of the VEGF-specific antagonist, in one
25 embodiment of each of the aspects of the invention, the subject is treated without surgery or chemotherapy. In other embodiments, treatment with the VEGF-specific antagonist is a monotherapy or a monotherapy for the duration of the VEGF-specific antagonist treatment period, as assessed by the clinician or described herein.

In other embodiments, treatment with the VEGF-specific antagonist is in combination with an additional anti-cancer therapy, including but not limited to, surgery, radiation therapy, chemotherapy, differentiating therapy, biotherapy, immune therapy, an angiogenesis inhibitor, and an anti-proliferative compound. Treatment with the VEGF-specific antagonist can also include any combination of the above types of therapeutic regimens. In addition, cytotoxic agents, anti-angiogenic and anti-proliferative agents can be used in combination with the VEGF-specific antagonist. In one embodiment, the anti-cancer therapy is chemotherapy. For example, the chemotherapeutic agent is selected from, e.g., alkylating agents, antimetabolites, folic acid analogs, pyrimidine analogs, purine analogs and related inhibitors, vinca alkaloids, epipodopyllotoxins, antibiotics, L-Asparaginase, topoisomerase inhibitor, interferons, platinum coordination complexes, anthracenedione substituted urea, methyl hydrazine derivatives, adrenocortical suppressant, adrenocorticosteroides, progestins, estrogens, antiestrogen, androgens, antiandrogen, gonadotropin-releasing hormone analog, etc. In some aspects, the chemotherapeutic agent and the VEGF-specific antagonist are administered concurrently.

In the embodiments which include an additional anti-cancer therapy, the subject can be further treated with the additional anti-cancer therapy before, during (e.g., simultaneously), or after administration of the VEGF-specific antagonist. In one embodiment, the anti-cancer therapy is chemotherapy which includes the administration of irinotecan, fluorouracil, leucovorin, gemcitabine or a combination thereof. In one embodiment, the VEGF-specific antagonist, administered either alone or with an anti-cancer therapy, can be administered as maintenance therapy. In the one aspect, the anti-cancer therapy for the prostate cancer, ovarian cancer and breast cancer can be hormone therapy. In one exemplary embodiment, the VEGF-specific antagonist is administered in combination with an anti-cancer therapy that does not include an anti-Her2 antibody, or fragment or derivative thereof (e.g., the Herceptin® antibody).

symptoms associated with the disorder. For the treatment of tumor dormancy or micrometastases, the therapeutically effective amount of the VEGF-specific antagonist may reduce the number or proliferation of micrometastases; reduce or prevent the growth of a dormant tumor; or reduce or prevent the recurrence of a tumor after treatment or removal (e.g., using an anti-cancer therapy such as surgery, radiation therapy, or chemotherapy). To the extent the drug may prevent growth and/or kill existing cancer cells, it may be cytostatic and/or cytotoxic. For cancer therapy, efficacy *in vivo* can, for example, be measured by assessing the duration of survival, time to disease progression (TTP), the response rates (RR), duration of response, time in remission, and/or quality of life. The effective amount may improve disease free survival (DFS), improve overall survival (OS), decrease likelihood of recurrence, extend time to recurrence, extend time to distant recurrence (*i.e.* recurrence outside of the primary site), cure cancer, improve symptoms of cancer (*e.g.* as gauged using a cancer specific survey), reduce appearance of second primary cancer, etc.

“Operable” cancer is cancer which is confined to the primary organ and suitable for surgery.

“Survival” refers to the patient remaining alive, and includes disease free survival (DFS), progression free survival (PFS) and overall survival (OS). Survival can be estimated by the Kaplan-Meier method, and any differences in survival are computed using the stratified log-rank test.

“Disease free survival (DFS)” refers to the patient remaining alive, without return of the cancer, for a defined period of time such as about 1 year, about 2 years, about 3 years, about 4 years, about 5 years, about 10 years, etc., from initiation of treatment or from initial diagnosis. In one aspect of the invention, DFS is analyzed according to the intent-to-treat principle, *i.e.*, patients are evaluated on the basis of their assigned therapy. The events used in the analysis of DFS can include local, regional and distant recurrence of

cancer, occurrence of secondary cancer, and death from any cause in patients without a prior event (e.g., breast cancer recurrence or second primary cancer).

“Overall survival” refers to the patient remaining alive for a defined period of time, such as about 1 year, about 2 years, about 3 years, about 4
5 years, about 5 years, about 10 years, etc., from initiation of treatment or from initial diagnosis. In the studies underlying the invention the event used for survival analysis was death from any cause.

By “extending survival” is meant increasing DFS and/or OS in a treated patient relative to an untreated patient (i.e. relative to a patient not
10 treated with a VEGF-specific antagonist, e.g., a VEGF antibody), or relative to a control treatment protocol, such as treatment only with the chemotherapeutic agent, such as paclitaxel. Survival is monitored for at least about six months, or at least about 1 year, or at least about 2 years, or at least about 3 years, or at least about 4 years, or at least about 5 years, or at least about 10 years, etc.,
15 following the initiation of treatment or following the initial diagnosis.

“Hazard ratio” in survival analysis is a summary of the difference between two survival curves, representing the reduction in the risk of death on treatment compared to control, over a period of follow-up. Hazard ratio is a statistical definition for rates of events. For the purpose of the invention,
20 hazard ratio is defined as representing the probability of an event in the experimental arm divided by the probability of an event in the control arm at any specific point in time.

The term “concurrently” is used herein to refer to administration of two or more therapeutic agents, where at least part of the administration overlaps in
25 time. Accordingly, concurrent administration includes a dosing regimen when the administration of one or more agent(s) continues after discontinuing the administration of one or more other agent(s).

By “monotherapy” is meant a therapeutic regimen that includes only a single therapeutic agent for the treatment of the cancer or tumor during the course of the

A variety of methods are available for transfection, or introduction, of dsRNA into mammalian cells. For example, there are several commercially available transfection reagents useful for lipid-based transfection of siRNAs including, but not limited to, TransIT-TKO™ (Mirus, Cat. # MIR 2150), Transmessenger™ (Qiagen, Cat. # 301525), Oligofectamine™ and Lipofectamine™ (Invitrogen, Cat. # MIR 12252-011 and Cat. #13778-075), siPORT™ (Ambion, Cat. #1631), DharmaFECT™ (Fisher Scientific, Cat. # T-2001-01). Agents are also commercially available for electroporation-based methods for transfection of siRNA, such as siPORTer™ (Ambion Inc. Cat. # 1629). Microinjection techniques can also be used. The small RNA can also be transcribed from an expression construct introduced into the cells, where the expression construct includes a coding sequence for transcribing the small RNA operably linked to one or more transcriptional regulatory sequences. Where desired, plasmids, vectors, or viral vectors can also be used for the delivery of dsRNA or siRNA and such vectors are known in the art. Protocols for each transfection reagent are available from the manufacturer.

IV. Therapeutic Uses

Despite the extensive information regarding the role of VEGF in angiogenesis, relatively little is known about the role of VEGF in benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancers or in the adjuvant or neoadjuvant setting. We have discovered that VEGF-specific antagonists can be used for the treatment of benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancers; for the treatment of dormant tumors or micrometases; for the prevention of tumor recurrence or re-growth; or for treatment or prevention of cancer in a subject at risk for developing cancer. VEGF-specific antagonists can also be used for adjuvant therapy for the treatment of a subject with nonmetastatic cancer, following definitive surgery or for neoadjuvant therapy for the treatment of a subject with an operable cancer where the therapy is provided prior to the surgical removal of operable cancer in the subject. While the therapeutic

applications are separated below into therapy, prevention, neoadjuvant therapy, and adjuvant therapy, it will be appreciated by the skilled artisan that these categories are not necessarily mutually exclusive.

5 *A. Classification of Tumors*

The term cancer embraces a collection of proliferative disorders, including but not limited to pre-cancerous growths, benign tumors, malignant tumors, and dormant tumors. Benign tumors remain localized at the site of origin and do not have the capacity to infiltrate, invade, or metastasize to distant sites. Malignant tumors will
10 invade and damage other tissues around them. They can also gain the ability to break off from the original site and spread to other parts of the body (metastasize), usually through the bloodstream or through the lymphatic system where the lymph nodes are located. Dormant tumors are quiescent tumors in which tumor cells are present but tumor progression is not clinically apparent.

15 Primary tumors are classified by the type of tissue from which they arise; metastatic tumors are classified by the tissue type from which the cancer cells are derived. Over time, the cells of a malignant tumor become more abnormal and appear less like normal cells. This change in the appearance of cancer cells is called the tumor grade, and cancer cells are described as being well-differentiated (low grade),
20 moderately-differentiated, poorly-differentiated, or undifferentiated (high grade). Well-differentiated cells are quite normal appearing and resemble the normal cells from which they originated. Undifferentiated cells are cells that have become so abnormal that it is no longer possible to determine the origin of the cells.

Cancer staging systems describe how far the cancer has spread anatomically
25 and attempt to put patients with similar prognosis and treatment in the same staging group. Several tests may be performed to help stage cancer including biopsy and certain imaging tests such as a chest x-ray, mammogram, bone scan, CT scan, and MRI scan. Blood tests and a clinical evaluation are also used to evaluate a patient's overall health and detect whether the cancer has spread to certain organs.

Adverse events (AEs) associated with anti-VEGF treatment should be closely monitored and managed. Main AEs known from previous studies include hypertension, proteinuria, hemorrhage, thromboembolic events, gastrointestinal perforation/fistula and wound healing complications. Certain AEs such as

5 hypertension can be managed with medicine. If AEs are severe and unmanageable, the treatment should be discontinued.

Other Embodiments

From the foregoing description, it will be apparent that variations and

10 modifications may be made to the invention described herein to adopt it to various usages and conditions. Such embodiments are also within the scope of the following claims.

All publications, patent applications, and patents mentioned in this specification including U.S. provisional application numbers 60/870,741, filed

15 December 19, 2006; 60/870,745, filed December 19, 2006; 60/877,267, filed December 27, 2006; 60/919,638, filed March 22, 2007; 60/958,384, filed July 5, 2007; and 60/989,397, filed November 20, 2007, are herein incorporated by reference to the same extent as if each independent publication, patent, or patent application was specifically and individually indicated to be incorporated by reference.

20

Claims

What is claimed is:

1. A method of treating a benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancer in a subject, comprising administering to said subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist.
2. The method of claim 1, wherein said administering of the VEGF-specific antagonist prevents said benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancer from becoming an invasive or metastatic cancer.
3. The method of claim 1, wherein said benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancer is a stage 0, stage I, or stage II cancer.
4. The method of claim 3, wherein said administering of the VEGF-specific antagonist prevents said benign, pre-cancerous or non-metastatic cancer from progressing to a stage III or stage IV cancer.
5. The method of claim 1, wherein said administering of the VEGF-specific antagonist reduces tumor size.
6. A method of treating a subject with a family history of cancer, polyps, or an inherited cancer syndrome, comprising administering to said subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist to prevent occurrence or recurrence of a benign, pre-cancerous, or non-metastatic cancer in said subject.
7. The method of claim 6, wherein said method prevents occurrence or recurrence of said benign, pre-cancerous or non-metastatic cancer in a subject who has never had clinically detectable cancer or a subject who has only had a benign cancer.

8. A method of reducing tumor size in a subject having an unresectable tumor, comprising administering to said subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist, wherein said administering of the VEGF-specific antagonist reduces the tumor size thereby allowing complete resection of the tumor.

9. The method of claim 8, further comprising the step of administering to said subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist after complete resection of the tumor.

10. A method of treating a subject with operable cancer, comprising administering to said subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist prior to surgery and performing surgery whereby the cancer is resected.

11. The method of claim 10, further comprising the step of administering to said subject an effective amount of a VEGF-specific antagonist after surgery to prevent recurrence of the cancer.

12. The method of claim 9 or 11, wherein said administering of the VEGF-specific antagonist prevents proliferation of micrometastases.

13. A method of neoadjuvant therapy in a subject with operable cancer, comprising administering to said subject a VEGF-specific antagonist.

14. A method of preventing recurrence of cancer in a subject, comprising administering to said subject a VEGF-specific antagonist, wherein said administering prevents cancer recurrence in said subject.

15. A method of reducing the likelihood of cancer recurrence in a subject, comprising administering to said subject a VEGF-specific antagonist, wherein said administering reduces the likelihood of cancer recurrence in said subject.

16. The method of claim 14 or 15, wherein said administering of the VEGF-specific antagonist prevents or reduces the likelihood of occurrence of a clinically detectable tumor, or metastasis thereof.

17. The method of any one of claims 14 or 15, wherein the subject has had definitive surgery prior to said step of administering a VEGF-specific antagonist.

18. The method of any one of claims 1, 6, 8, 10, 13, 14, 15, or 17, wherein the VEGF-specific antagonist is a monotherapy.

19. The method of any one of claims 1, 6, 8, 10, 13, 14, 15, 17, or 18, wherein the subject has been previously treated with an anti-cancer therapy.

20. The method of claim 19, wherein said anti-cancer therapy comprises anti-angiogenic therapy.

21. A method of preventing the regrowth of a tumor in a subject comprising the steps of removing the tumor and thereafter administering to the subject a VEGF-specific antagonist.

22. A method of preventing the recurrence of cancer in a subject having a tumor comprising the steps of removing the tumor and thereafter administering to the subject a VEGF-specific antagonist.

23. The method of claim 21 or 22, further comprising a period of time between removal of the tumor and administering the VEGF-specific antagonist wherein the period of time is greater than 2 weeks.

24. The method of claim 23, wherein the period of time is greater than two weeks and less than 1 year.

25. The method of claim 21 or 22, further comprising a period of time between removal of the tumor and administering the VEGF-specific antagonist wherein the period of time is 28 days.

26. The method of claim 21 or 22, further comprising a period of time between removal of the tumor and administering the VEGF-specific antagonist wherein the period of time is sufficient for the surgical incision to be fully healed or to reduce the risk of wound dehiscence.

27. The method of claim 21 or 22, wherein the VEGF-specific antagonist is a monotherapy.

28. The method of any one of claims 1, 6, 8, 10, 13, 14, 15, 18, or 22, further comprising monitoring the subject for recurrence of said cancer.

29. The method of any one of claims 1, 6, 8, 10, 13, 14, 15, 18, 21, or 22, wherein the cancer or tumor is gastrointestinal, colorectal, breast, ovarian, lung or renal.

30. The method of any one of claims 1, 6, 8, 10, 13, 14, 15, 18, 21, or 22, further comprising administering an additional anti-cancer therapy.

31. The method of claim 30, wherein said additional anti-cancer therapy is chemotherapy.

32. The method of any one of claims 1, 6, 8, 10, 13, 14, 15, 18, 21, or 22 wherein said VEGF-specific antagonist is selected from the group consisting of a polypeptide that specifically binds to VEGF, a ribozyme, a peptibody, an antisense nucleobase oligomer, a small RNA molecule and an aptamer.

33. The method of claim 32, wherein said polypeptide that specifically binds to VEGF is a soluble VEGF receptor protein, or VEGF-binding fragment thereof, or a chimeric VEGF receptor protein.

34. The method of claim 33, wherein said chimeric VEGF receptor protein is Flt-1/Fc, KDR/Fc or Flt/KDR/Fc.

35. The method of claim 32, wherein said polypeptide that specifically binds to VEGF is an anti-VEGF antibody or antigen-binding fragment thereof.

36. The method of claim 35, wherein said anti-VEGF antibody is a monoclonal antibody.

37. The method of claim 36, wherein said monoclonal antibody is chimeric, humanized, or fully human antibody.

38. The method of claim 37, wherein said monoclonal antibody is bevacizumab.

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Bogotá (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Gerente de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Bogotá (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, 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. **11 143.266**, titulada "**TERAPIA COMPLEMENTARIA CONTRA EL CÁNCER**", cuyo titular **GENENTECH, INC.-NSABP FOUNDATION, INC.** publicada en la gaceta No. 645 del 30 de mayo de 2012.

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

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

Dado y Firmado en Bogotá (Colombia) a los 02 días del mes de agosto de 2012.

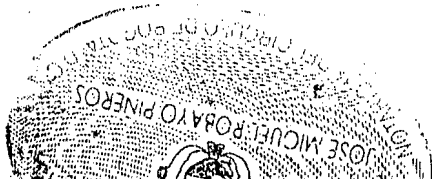
LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.



Cédula de Extranjería No. 319788.
NIT: 860.000.760-1
Gerente

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ
C.C. 51.975.664
T.P. 83823 del C.S.J





DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Compareció ante el Notario 18 del Circulo de Bogotá.

ALABON *UIS PALACIOS*

quien exhibió la C.E. *319788*

Expedida en *LA* y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

02 AGO 2012

BOGOTA, D.C.

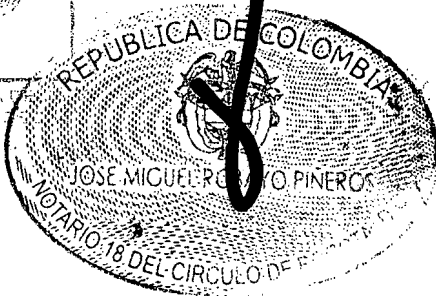
FIRMA

EL NOTARIO



HUELLA
INDICE DE

NOTARIA DIECIOCHO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
LA HUELLA SE AUTENTICA POR SOLICITUD DEL INTERESADO.





01



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

24 DE JULIO DE 2012 HORA 14:21:41

R035379300

PAGINA: 1 de 5

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL

CERTIFICA:

NOMBRE : LABORATORIOS SYNTHESIS S A S

N.I.T. : 860000760-1

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

MATRICULA NO: 00008059 DEL 23 DE MARZO DE 1972

CERTIFICA:

RENOVACION DE LA MATRICULA :29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO: 2012

ACTIVO TOTAL REPORTADO:\$78,678,599,000

CERTIFICA:

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL DE NOTIFICACION JUDICIAL : lmbautista@synthesis.com.co

DIRECCION COMERCIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL COMERCIAL : lmbautista@synthesis.com.co

CERTIFICA:

CONSTITUCION: ESCRITURA PUBLICA NO.2078, NOTARIA 8 BOGOTA, DEL 27 DE JULIO DE 1.950, INSCRITA EL 10 DE AGOSTO DE 1.950, BAJO EL NO. 21.766 DEL LIBRO RESPECTIVO ACLARADA POR ESCRITURA NO. 3608 DEL 8 DE OCTUBRE DE 1.956 NOTARIA 8 DE BOGOTA INSCRITA EN ESTA - CAMARA DE COMERCIO EL 19 DE OCTUBRE DE 1.956 BAJO EL NO. 35.547 DEL LIBRO RESPECTIVO, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA: "LABORATORIOS BALBAG".

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3997 OTORGADA EN LA NOTARIA 8 DE BOGOTA EL 24 DE NOVIEMBRE DE 1.952, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 1 DE DICIEMBRE DE 1.952, BAJO EL NUMERO 26.158 DEL LIBRO RESPECTIVO, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE:"LABORATORIOS BALBAG" POR EL DE "LABORATORIO SYNTHESIS" E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 6491 OTORGADA EN LA NOTARIA 1. DE BOGOTA EL 24 DE DICIEMBRE DE 1.981, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 12 DE MARZO DE 1.982, BAJO EL NUMERO 113.297 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE "LABORATORIOS SYNTHESIS BALAVOINE Y CIA. S.C.A" POR EL DE "LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA. Y CIA. S.C.A" E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 8580 OTORGADA EN LA NOTARIA 3 DE

BOGOTA EL 4 DE DICIEMBRE DE 1.973, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 7 DE ENERO DE 1.974, BAJO EL NUMERO 14.478 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRASFORMO DE LIMITADA EN COMANDITA POR ACCIONES BAJO EL NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS BALAVOINE Y CIA. S.C.A.

CERTIFICA:

QUE POR ACTA NO. 117 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, DEL 30 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 10 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NÚMERO 1390261 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD EN COMANDITA POR ACCIONES A SOCIEDAD POR ACCIONES SIMPLIFICADA BAJO EL NOMBRE DE: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO.5.435 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, NOTARIA PRIMERA DE SANTAFE DE BOGOTA, INSCRITA EL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, BAJO EL NO.556.909 DEL LIBRO IX, ADICIONADA POR LOS REGISTROS 557 146 DEL 1 DE OCTUBRE DE 1.996, Y 557.301 DEL 2 DE OCTUBRE DE 1996 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA COMUNICO QUE SE FUSIONO, ABSORBIENDO A LA SOCIEDAD "SYNTHESIS VETERINARIA LTDA Y CIA S C A"

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO.1024 DEL 28 DE FEBRERO DE 1997, DE LA NOTARIA 1. DE SANTAFE DE BOGOTA, INSCRITA EL 31 DE MARZO DE 1997, BAJO EL NUMERO 579245 DEL LIBRO IX, CELEBRO ACUERDO DE FUSIÓN CON LA SOCIEDAD PRODUCTOS DIETÉTICAS DIETESYN S.A, DONDE LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA FUE LA ABSORBENTE.

CERTIFICA:

QUE POR ACTA NO. 120 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 29 DE JULIO DE 2010, INSCRITA EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 01429837 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA (ABSORBENTE) ABSORBE MEDIANTE FUSIÓN A LAS SOCIEDADES INMUNOSYN SAS Y GYNOPHARM SAS LAS CUALES SE DISUELVEN SIN LIQUIDARSE.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
4471	18-XII-1.956	8 BTA.	22-XII-1.956 NO. 36.077
3322	31-XII-1.958	8 BTA.	12-I-1.959 NO. 42.034
2322	22-IX-1.961	8 BTA.	29-IX-1.961 NO. 51.161
290	2-II-1.967	6 BTA.	24-II-1.967 NO. 71.304
8545	16-XII-1.967	6 BTA.	26-I-1.968 NO. 75.041
4679	20-XII-1.967	8 BTA.	26-I-1.968 NO. 75.042
3010	14-V-1.968	6 BTA.	30-V-1.968 NO. 76.244
2931	4-V-1.970	6 BTA.	18-V-1.970 NO. 84.983
5656	13-VII-1.970	6 BTA.	13-VIII-1.970 NO. 86.126
3487	15-VII-1.971	3 BTA.	29-VII-1.971 NO. 90.980
4638	10-VII-1.984	11 BTA.	27-VIII-1.984 NO.157.001
1443	14-III-1.985	11 BTA.	26- III-1.985 NO.167.627
724	11- II-1.985	1 BTA.	21- II-1.985 NO.165.940
4836	11-VIII-1986	1 BTA.	23- IX -1.986 NO.197.784
5659	15- IX -1986	1 BTA.	23- IX -1.986 NO.197.784
6326	16- X -1987	1 BTA.	23- X -1.987 NO.221.604
5164	21-VIII-1990	1 BTA.	3- IX -1.990 NO.303.579
9244	23-XII- 1991	1 STAFE.BTA.	8-I -1.992 NO.351.255
8145	15- X - 1992	1 STAFE.BTA.	16- X-1.992 NO.382.488
1374	26- III-1993	1 STAFE.BTA.	19- III-1993 NO.399972
3120	01-VI-1.995	1A.STAFE BTA	23-VI- 1.995 NO.498.060
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	30-IX- 1.996 NO.556.909
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	01- X- 1.996 NO.557.146
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	02- X- 1.996 NO.557.301



01



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

24 DE JULIO DE 2012 HORA 14:21:41

R035379300

PAGINA: 2 de 5

* * * * *

5942 7-X -1.996 1A.STAFE BTA 11- X- 1.996 NO.558.222
6305 24-X--1.996 1A.STAFE BTA 07-XI--1.996 NO.561.207
6929 25-XI-1.996 1A.STAFE BTA 12-XII-1.996 NO.565.961
787 19-II-1.997 1A.STAFE BTA 25-II -1.997 NO.575.141
1024 28-II-1.997 1A.STAFE BTA 31-III-1.997 NO.579.245

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0007110	1997/10/28	0001	BOGOTA D.C.	1997/11/06	00609204
0001896	1998/03/16	0001	BOGOTA D.C.	1998/04/01	00628368
0002924	1998/04/21	0001	BOGOTA D.C.	1998/05/18	00634309
0002377	2000/06/14	0001	BOGOTA D.C.	2000/06/20	00733626
0000SIN	2004/06/22	0000	BOGOTA D.C.	2004/06/28	00940785
117	2010/04/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/06/10	01390261
120	2010/08/18	0000	BOGOTA D.C.	2010/08/26	01409241
120	2010/08/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/09/13	01413659
120	2010/07/29	0000	BOGOTA D.C.	2010/11/19	01429837
139	2011/06/07	0000	BOGOTA D.C.	2011/06/20	01489422
146	2011/10/24	0000	BOGOTA D.C.	2011/11/30	01531828

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 27 DE JULIO DE 2040

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: EL OBJETO DE LA SOCIEDAD ES EL EJERCICIO DE TODAS LAS ACTIVIDADES COMERCIALES PARA: 1) LA IMPORTACIÓN, EXPORTACIÓN, FABRICACIÓN, COMERCIALIZACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, HIGIÉNICOS, VETERINARIOS E IMPLEMENTOS MÉDICOS. 2) CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD LÍCITA DE COMERCIO RELACIONADA CON SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL Y TODO LO QUE SE RELACIONA CON LA IMPORTACIÓN DE LOS BIENES Y EQUIPOS NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL. 3) TENER LA REPRESENTACIÓN EN COLOMBIA DE EMPRESAS O SOCIEDADES ESTABLECIDAS FUERA DEL TERRITORIO COLOMBIANO, CUYO OBJETO SEA SIMILAR O COMPLEMENTARIO. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL, LA SOCIEDAD PODRÁ ADELANtar Y CELEBRAR LOS SIGUIENTES ACTOS Y CONTRATOS: A) EXPORTAR E IMPORTAR, AGENCIAR, DISTRIBUIR, COMERCIALIZAR, COMPRAR O VENDER A COMISIÓN O CONSIGNACIÓN O DE CUALQUIER OTRA FORMA O MODALIDAD, TODA CLASE DE EQUIPOS, APARATOS, BIENES AL POR MAYOR O AL DETAL, Y SERVICIOS RELACIONADOS CON SU ACTIVIDAD. B) GRAVAR EN CUALQUIER FORMA LOS BIENES DE SU PROPIEDAD MUEBLES O INMUEBLES, DAR EN PRENDA LOS PRIMEROS O HIPOTECAR LOS SEGUNDOS PARA GARANTIZAR OBLIGACIONES DE LA SOCIEDAD. C) CONSTITUIR APODERADOS QUE LE REPRESENTEN, ASOCIARSE CON OTRAS COMPAÑÍAS DE LA MISMA O PARECIDA NATURALEZA Y EN GENERAL REALIZAR TODA CLASE DE OPERACIONES COMERCIALES O CIVILES Y EJECUTAR O CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS O ACTOS DEL MISMO ORDEN, YA SEAN INDUSTRIALES, COMERCIALES O FINANCIEROS

ENCAMINADOS A ALCANZAR LOS FINES QUE SE PROPONEN. D) ADQUIRIR, ENAJENAR, ADMINISTRAR, RECIBIR O DAR EN ARRENDATARIO O A CUALQUIER TÍTULO, TODA CLASE DE BIENES MUEBLES E INMUEBLES; E) INTERVENIR ANTE TERCEROS O ANTE LOS ACCIONISTAS MISMOS COMO ACREEDORA O COMO DEUDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTÍAS DEL CASO, CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS; F) EFECTUAR CUALQUIER CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR DEPÓSITOS, EFECTUAR PRESTAMOS. OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TÍTULOS VALORES RECIBIRLOS EN PAGO; G) CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES.

CERTIFICA:

CAPITAL:

**** CAPITAL AUTORIZADO ****

VALOR : \$22,000,000,000.00
NO. DE ACCIONES : 22,000,000.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

**** CAPITAL SUSCRITO ****

VALOR : \$20,877,288,000.00
NO. DE ACCIONES : 20,877,288.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

**** CAPITAL PAGADO ****

VALOR : \$20,877,288,000.00
NO. DE ACCIONES : 20,877,288.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: LA SOCIEDAD CONTARÁ CON UN GERENTE, QUIEN TENDRÁ DOS SUPLENTE DENOMINADOS SUBGERENTES, QUIENES LO REEMPLAZARÁN EN LAS FALTAS OCASIONALES, TEMPORALES O ABSOLUTAS DE AQUÉL.

CERTIFICA:

**** NOMBRAMIENTOS ****

QUE POR ACTA NO. 127 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 12 DE NOVIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 23 DE NOVIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 01430759 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
GERENTE PALACIOS LUIS ALBERTO	C.E. 000000000319788

QUE POR ACTA NO. 117 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 30 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 10 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01390261 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUBGERENTE	

MUÑOZ MARTINEZ ORLANDO	C.C. 000000008317044
------------------------	----------------------

QUE POR ACTA NO. 139 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 7 DE JUNIO DE 2011, INSCRITA EL 20 DE JUNIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01489425 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUBGERENTE	

PICART LAURENZ FRANCISCO JAVIER	C.E. 00000000E399661
---------------------------------	----------------------

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: EL GERENTE DE LA SOCIEDAD TIENE A



01



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

24 DE JULIO DE 2012 HORA 14:21:41

R035379300

PAGINA: 3 de 5

* * * * *

SU CARGO LA ADMINISTRACIÓN INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, ASÍ COMO LA REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA MISMA Y EN TAL VIRTUD LE ESTÁN ASIGNADAS LAS SIGUIENTES FUNCIONES Y ATRIBUCIONES: A) LLEVAR LA REPRESENTACIÓN DE LA ENTIDAD, TANTO JUDICIAL COMO EXTRAJUDICIALMENTE. B) EJECUTAR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. C) CONSTITUIR, PARA CASOS ESPECIALES, APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES. D) CELEBRAR LOS ACTOS, OPERACIONES Y CONTRATOS CONDUCTORES AL BUEN LOGRO DEL OBJETO DE LA SOCIEDAD. E) CUIDAR DE LA RECAUDACIÓN E INVERSIÓN DE LOS FONDOS DE LA SOCIEDAD. F) PRESENTAR A LA REUNIÓN ORDINARIA ANUAL DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EL INVENTARIO Y LOS ESTADOS FINANCIEROS DE PROPÓSITO GENERAL DE FIN DE EJERCICIO, JUNTO CON UN INFORME ESCRITO RELACIONADO CON LA SITUACIÓN Y LA MARCHA DE LA ENTIDAD. G) CREAR LOS EMPLEADOS NECESARIOS PARA LA DEBIDA MARCHA DE LA SOCIEDAD, SEÑALAR SUS FUNCIONES Y ASIGNACIONES Y HACER LOS NOMBRAMIENTOS CORRESPONDIENTES. H) CONVOCAR A LA ASAMBLEA GENERAL CUANDO PROCEDA HACERLO CONFORME A LA LEY O A ESTOS ESTATUTOS. I) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO ASÍ LO SOLICITE, ESTADOS FINANCIEROS MENSUALES DE PRUEBA E INFORMES. J) EJERCER LAS FUNCIONES QUE LE DELEGUE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. K) CUMPLIR Y HACER QUE SE CUMPLAN EN OPORTUNIDAD Y DEBIDAMENTE TODAS LAS EXIGENCIAS DE LAS LEYES EN RELACIÓN CON EL FUNCIONAMIENTO Y LAS ACTIVIDADES DE LA INSTITUCIÓN. L) LAS DEMÁS QUE LE CORRESPONDAN CONFORME A LA LEY Y A ESTOS ESTATUTOS. EL GERENTE DE LA SOCIEDAD DEBERÁ CONTAR CON AUTORIZACIÓN PREVIA DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO PRETENDA SUSCRIBIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD (I) ACTOS O CONTRATOS PARA ADQUIRIR, ENAJENAR, RECIBIR O DAR EN ARRENDAMIENTO O A CUALQUIER OTRO TÍTULO, TODA CLASE DE BIENES INMUEBLES DE LA SOCIEDAD O BIENES MUEBLES DIFERENTES A LOS PRODUCTOS COMERCIALIZADOS ORDINARIAMENTE POR LA SOCIEDAD, ASÍ COMO (II) ACTOS O CONTRATOS, INDEPENDIENTE DE SU OBJETO, QUE SUPERE EN CUANTÍA EL EQUIVALENTE A 300 SMLMV (TRESCIENTOS SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES).

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 3511 DE LA NOTARIA 18 DE BOGOTA D.C., DEL 8 DE SEPTIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 1 DE OCTUBRE DE 2010 BAJO EL NO. 00018604 DEL LIBRO V, COMPARECIO JOSE ANTONIO JAIME ESCOBAR IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.262.407 DE BOGOTÁ, EN SU CALIDAD DE GERENTE DE LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL A OLGA VICTORIA PRIETO ZAMORA, IDENTIFICADA CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 0528780.303 DE BOGOTA PARA QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., PROMUEVA Y DEFienda LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD JUDICIAL Y EXTRAJUDICIALMENTE, EN TODA ESPECIE DE GESTIONES Y ACTUACIONES ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JURISDICCIONALES Y EN ESPECIAL PARA: A. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS

PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS. B. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR A DECISIONES DE ÁRBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS MISMOS O A SUS ADMINISTRADORES. C. ADELANTAR CUALQUIER TIPO DE TRÁMITE ANTE EL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES. D. RECIBIR NOTIFICACIÓN DE TODAS LAS PROVIDENCIAS QUE SE EXPIDAN DENTRO DE LOS DIFERENTES TRÁMITES E INTERPONER LOS RECURSOS PROPIOS DE LA VÍA GUBERNATIVA. E. REPRESENTAR Y VIGILAR ANTE LOS FUNCIONARIOS, OFICINAS Y DEPENDENCIAS DEL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES, TODAS LAS SOLICITUDES QUE CONTENGAN TRÁMITES A NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. F. SOLICITAR, OBTENER, REVISAR Y MODIFICAR REGISTROS SANITARIOS. G. OBTENER ANTE LAS OFICINAS Y AUTORIDADES NACIONALES QUE CORRESPONDAN Y EN ESPECIAL DE LA DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, REGISTROS DE MARCAS, RENOVACIÓN DE REGISTROS MARCARIOS, ANOTACIÓN DE TRASPASOS Y CAMBIO DE NOMBRE, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE OPOSICIONES, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE RECURSOS POR LA VÍA GUBERNATIVA Y DEMÁS DILIGENCIAS RELACIONADAS, A CUYO EFECTO LA FACULTA PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES, PARA ELEVAR SOLICITUDES, FORMULAR DESCRIPCIONES, APELACIONES Y RECLAMOS, SOLICITAR TESTIMONIO, RECIBIR, DESISTIR, SUSTITUIR, CANCELAR, TRANSIGIR, RENUNCIAR, ACEPTAR NOTIFICACIONES Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES. H. ADQUIRIR MARCAS, PATENTES, PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN, EXPLOTADAS EN CUALQUIER FORMA, YA SEA UTILIZÁNDOLOS DIRECTAMENTE O PERMITIENDO SU EXPLOTACIÓN POR OTRAS PERSONAS NATURALES O JURÍDICAS CONTRA EL PAGO DE REGALÍAS O PARTICIPACIONES. I. CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCTENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES. J. RECIBIR NOTIFICACIONES DE CUALESQUIERA TIPO DE ACTOS EMANADOS DE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JUDICIALES. K. PRESENTAR RECURSOS POR LA VÍA ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, RENUNCIAR A TÉRMINOS, DESISTIR, CONCILIAR, TRANSIGIR Y MODIFICAR. L. ELEVAR PETICIONES Y SOLICITAR INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JURISDICCIONALES. M. PRESENTAR DEMANDAS ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES. N. SUSTITUIR EL PRESENTE PODER Y REVOCAR TAL SUSTITUCIÓN DENTRO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REVISOR FISCAL DEL 13 DE JUNIO DE 2012, INSCRITA EL 16 DE JUNIO DE 2012 BAJO EL NUMERO 01643111 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PRINCIPAL	
MATTA DE ANTONIO LILIBETH ZULEYM	C.C. 000001030529287
REVISOR FISCAL SUPLENTE	
MOYA CHAVES ANDREA PATRICIA	C.C. 000000052774031

QUE POR ACTA NO. 119 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 22 DE JUNIO DE 2010, INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01397026 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PERSONA JURIDICA	
DELOITTE & TOUCHE LTDA	N.I.T. 000008600058134

CERTIFICA:



01



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

24 DE JULIO DE 2012 HORA 14:21:41

R035379300

PAGINA: 4 de 5

* * * * *

PERMISO DE FUNCIONAMIENTO:QUE POR RESOLUCION NO.05952 DEL 11 DE JUNIO DE 1.985, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 8 DE JULIO DE 1.985 BAJO EL NO. 172.879 DEL LIBRO IX, LA SUPERINTENDENCIA - DE SOCIEDADES CONCEDIO PERMISO DEFINITIVO DE FUNCIONAMIENTO A LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

QUE POR RESOLUCION NO.09006 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1.986 SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES INSCRITA EL 16 DE ENERO DE 1.987 BAJO EL NO.204.133 DEL LIBRO IX, SE AUTORIZO A LA SOCIEDAD PARA COLOCAR SETENTA Y CUATRO MIL (\$74.000) ACCIONES DE LAS QUE TIENE EN RESERVA, A SU VALOR NOMINAL DE CIEN PESOS (\$100.00) M/CTE., CADA UNA.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTANTE LEGAL DEL 28 DE JUNIO DE 2011, INSCRITO EL 1 DE JULIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01492789 DEL LIBRO IX, SE COMUNICO QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL POR PARTE DE LA SOCIEDAD MATRIZ: LABORATORIOS SYNTHESIS S A S, RESPECTO DE LAS SIGUIENTES SOCIEDADES SUBORDINADAS:

- SOCIEDAD PARA LA ENSEÑANZA DE LA HOMEOPATIA CLINICA S A S QUIEN SE IDENTIFICARA CON LA SIGLA S E C H

DOMICILIO: BOGOTA D.C.

FECHA DE CONFIGURACION DE LA SITUACION DE CONTROL : 2011-05-31

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTANTE LEGAL DEL 9 DE MARZO DE 2011, INSCRITO EL 18 DE MARZO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01462396 DEL LIBRO IX, COMUNICO LA SOCIEDAD MATRIZ:

- EUROPEAN CHEMICALS & CO

DOMICILIO: (FUERA DEL PAIS)

QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL CON LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA.

CERTIFICA:

*** ACLARACIÓN SITUACIÓN DE CONTROL Y DE GRUPO EMPRESARIAL ***
SE ACLARA LA SITUACIÓN DE CONTROL Y GRUPO EMPRESARIAL INSCRITA CON EL NO. 01462396 DEL 9 DE MARZO DE 2011 DEL LIBRO IX EN EL SENTIDO DE INDICAR QUE SE CONFIGURÓ DESDE EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010.

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS:

NOMBRE: CARDIOPHARM

MATRÍCULA NO: 00537358 DE 3 DE MARZO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : GENERICS

MATRÍCULA NO : 00664623 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : MASCOTT

MATRICULA NO : 00664622 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : ONCOPHARM

MATRICULA NO : 00625764 DE 13 DE DICIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : GASTROPHARM

MATRICULA NO : 00621442 DE 2 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : GYNECOPHARM

MATRICULA NO : 00621245 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : ENTEROPHARM

MATRICULA NO : 00621244 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

NOMBRE : EQUIPHARMA

MATRICULA NO : 00556630 DE 21 DE JULIO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE FEBRERO DE 2012

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2012

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN EL CODIGO DE PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO Y DE LO CONTENCIOSO Y DE LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS ADMINISTRATIVOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME DIEZ (10) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,



01

* 1 2 0 6 2 9 5 5 0 *

41



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

24 DE JULIO DE 2012

HORA 14:21:41

R035379300

PAGINA: 5 de 5

* * * * *

VALOR : \$ 4,000

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

J.ausem

