



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-018250- -00000-0000

Fecha: 2012-02-02 11:23:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
UN METODO DE TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO
NEUROLOGICO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO _____
ROCKVILLE, MARYLAND, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



No. 12-018250- -00000-0000

Fecha: 2012-02-02 11:23:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

Act. 411 PRESENTACION Folios 48

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
- ☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: **SUPERNUS**
PHARMACEUTICALS, INC.
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América.

Dirección: 1550 E. Gude Drive,
Rockville,
Maryland 20850,
Estados Unidos de América

Domicilio: Rockville,
Maryland,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE

O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)

(72)

1. **Michael L. VIEIRA**
10213 Peanut Mill Drive,
Gaithersburg,
Maryland 20882,
Estados Unidos de América

2. **Jones Woodrow, Jr. BRYAN**
314 Alfandre Street,
Gaithersburg,
Maryland 20878,
Estados Unidos de América

- 5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2010/040612 Fecha: 30 de junio de 2010
Publicación Internacional No. WO 2011/002891 A1 Fecha: 06 de enero de 2011

- 6 Título (54)
UN MÉTODO DE TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO NEUROLÓGICO

- 7 Clasificación Internacional (51) A01N 043/078

- | | | | | |
|---|-----------|--|------------|----------------------------|
| 8 | Prioridad | (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
| | | SI ☒ NO ☐ | <u>US</u> | <u>02 de julio de 2009</u> |

- 9 Comprobante de pago No.: 12-005068 Fecha: 19 de enero de 2012
Comprobante de pago No.: 12-005033 Fecha: 19 de enero de 2012
Comprobante de pago No.: 12-005034 Fecha: 19 de enero de 2012

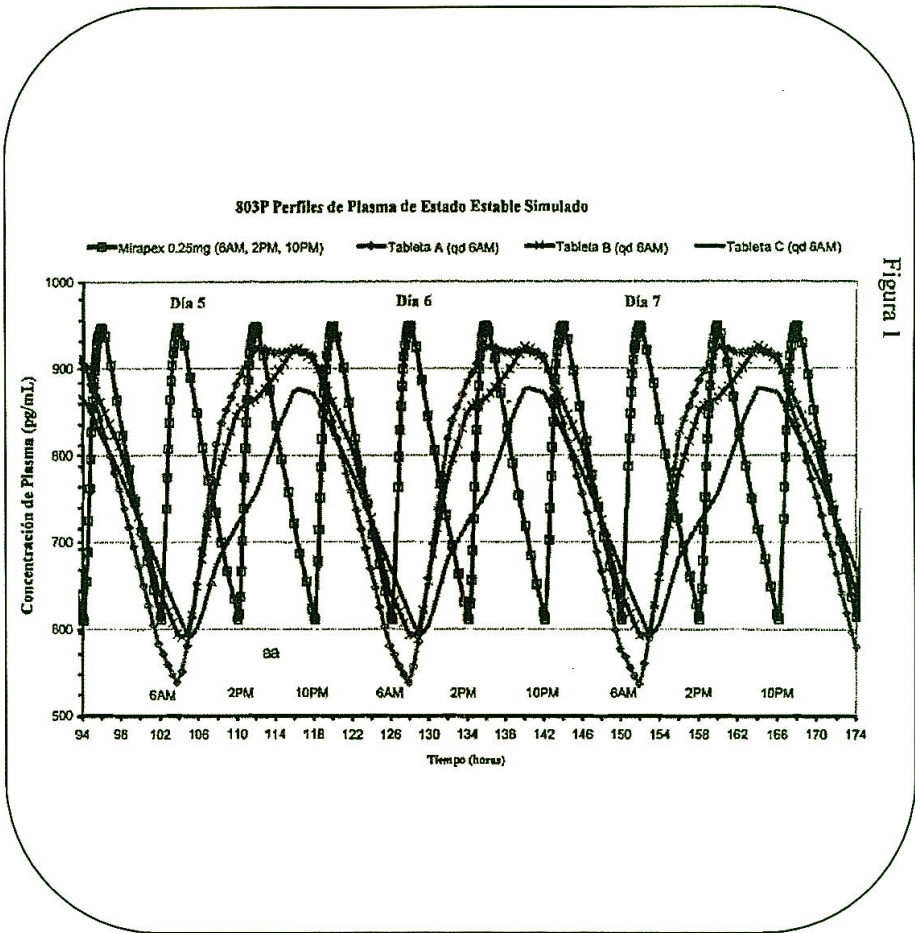
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$60.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder de **SUPERMUS PHARMACEUTICALS, INC.**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2011/002891 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luiz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2011/002891 A1

Descripción:

Páginas: 13 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s) 2

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 2

DE LA ESCRITURA NUMERO: 4110
FECHA: 05/Diciembre/2011

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notariasexta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 6110 - - - - -

No. SEIS MIL CIENTO DIEZ - - - - -

FECHA: CINCO (5) DE DICIEMBRE - - - - -

DEL AÑO DOS MIL ONCE (2011) - - - - -

NOTARIA SEXTA (6ª) DEL CIRCULO NOTARIAL DE

BOGOTA D.C. - - - - -

CLASE DE ACTO: PODER

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO - -

- - - - - Notario(a) Sexto (6º) - - - - - de éste Círculo
Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: -

CONSTANCIA SOBRE COMPARECENCIA Y DECLARACIONES ANTE EL
NOTARIO: - - - - -

COMPARECIO : Con minuta (e-mail) la señora ADRIANA ZAPATA GIRALDO,
mayor de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de
ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: - - - - -

ESTIPULACIONES:

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.** **SEGUNDA:** Que **SUPERMUS PHARMACEUTICALS, INC.,** sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en 1550 E. Gude Drive, Rockville, MD 20850, Estados Unidos de América, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. **TERCERA.-** Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **SUPERMUS PHARMACEUTICALS, INC.,** confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquén, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número



79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

CUARTA.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. **QUINTA**- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día 9 de noviembre de 2011 por **SUPERMUS PHARMACEUTICALS, INC** documento que está debidamente legalizado por Apostilla. -----



01

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

16 DE NOVIEMBRE DE 2011 HORA 10:36:58

R033066095 PAGINA: 1 de 3

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
DICTO Y AGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 5 DIC. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA
DE BOGOTA

CERTIFICA:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506
915	2011/02/28	0006	BOGOTA D.C.	2011/03/03	00013022

CERTIFICA:

CERTIFICA:

CERTIFICA:

NOME: JOSE GARCIA
 COMO NOTA A SEXTA DEU CIRCULO DE EMIATA.
 D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
 CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
 EN LOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



01



* 1 1 2 4 6 4 5 0 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

16 DE NOVIEMBRE DE 2011 HORA 10:36:58

R033066095

PAGINA: 2 de 3

* * * * *

- SOCIO CAPITALISTA (S)

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00	VALOR: \$1,200.00
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
NO. CUOTAS: 8,800.00	VALOR: \$8,800.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA	C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
SARMIENTO CHARRY EDNA DARMELY	C.C. 000000052006265
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
TOBON FRANCO NATALIA	C.C. 000000051725514
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
OSORIO LOPEZ NIDIA	C.C. 000000039787682
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
CHAVARRO JORGE	C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
CORREA BARBOSA OSCAR FERNANDO	C.C. 000000079524634
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00

TOTALES

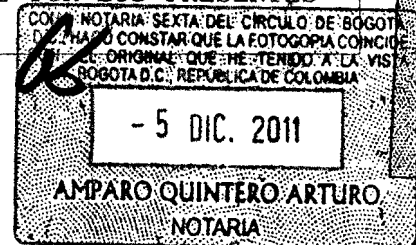
NO. CUOTAS: 10,000.00	VALOR: \$10,000.00
-----------------------	--------------------

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES



ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

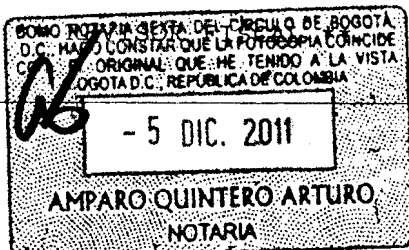
CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:





01

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO.

16 DE NOVIEMBRE DE 2011

HORA 10:36:58

R033066095

PAGINA: 3 de 3

* * * * *

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE
REVISOR FISCAL

IDENTIFICACION

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO

C.C. 000000002877024

QUE POR ACTA NO. 33 DE CONCEJO DEL 25 DE MARZO DE 2011, INSCRITA EL 10 DE MAYO DE 2011 BAJO EL NUMERO 00013098 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICATION

REVISOR FISCAL SUPLENTE

PAEZ SANABRIA ALVARO

C.C. 000000019323543

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * 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.

[illegible]

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
 DEBE HACER CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
 CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
 BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

- 5 DIC. 2011

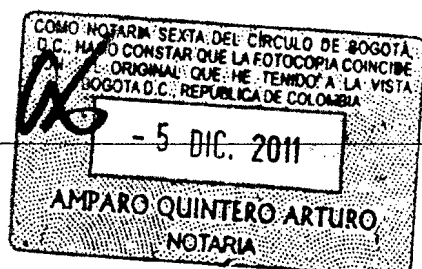
AMPARGO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEX
DE BOGOTA

VALOR : \$ 3,700

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

Esteban Q



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SUPERVUS PHARMACEUTICALS, INC.

domiciliado (s)
en/of

ROCKVILLE, MD, USA

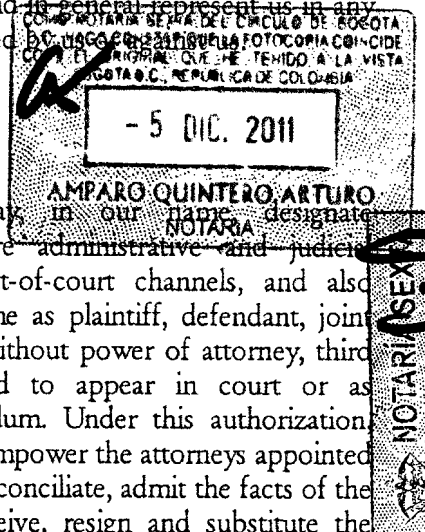
Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted



The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the

mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

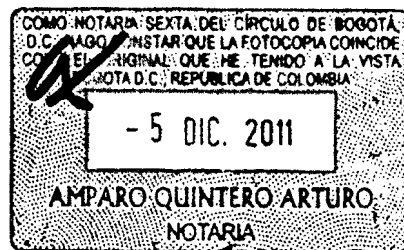
representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

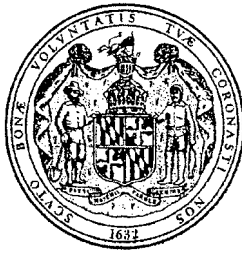
Dado y firmado hoy/Given and signed this NOV 09, 2011

En/in ROCKVILLE, MD, USA

Por/by PADIMANABH P. BHATT
VICE PRESIDENT

Firma/Signature PBhatt





The State of Maryland

Office of the Secretary of State

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Loretta E. Knight
3. acting in the capacity of Clerk of the Circuit Court for Montgomery County
4. bears the seal/stamp of the Circuit Court for Montgomery County

Certified

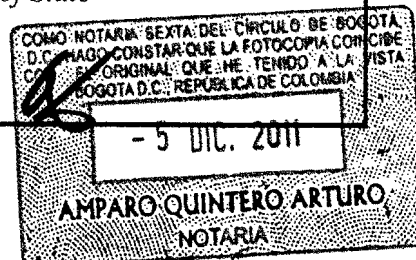
5. at Annapolis, Maryland
6. the 14th day of November, 2011
7. by The Secretary of State of Maryland
8. No. 293883

9. Seal



10. Signature

Secretary of State



State of Maryland, Montgomery County, Sct.

In the Office of the Clerk of the Circuit Court for Montgomery County

I, Loretta E. Knight, Clerk of the Circuit Court for Montgomery County, Maryland, a court of record, hereby certify that CHRISTINE A KALIL was a commissioned/ appointed and qualified Notary Public commencing on the 1st day of May, 2009.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the Circuit Court for Montgomery County this 9th day of November, 2011.

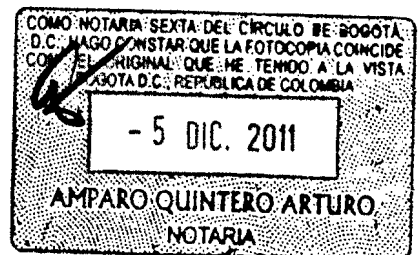


Loretta E. Knight

Loretta E. Knight

Clerk of the Circuit Court for Montgomery County

LIC9 19991203



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de

que la dirección de dicha compañía es

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en

El

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

of the company

a company currently existing and organized under the laws of

that the address is

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in

On

Christine A. Kahl

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

My commission expires 6/21/2013

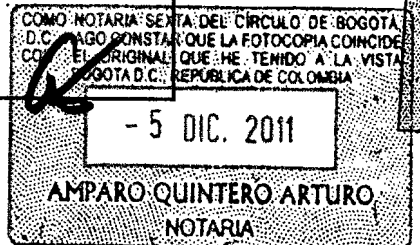
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 15614/2011 AL IDIOMA ESPAÑOL DE UN TEXTO ESCRITO EN INGLÉS, REALIZADA POR SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN No. 2839 DEL 30 DE DICIEMBRE DE 1991 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

Aparece Documento de Representación de SUPERNUS PHARMACEUTICALS INC. con domicilio en ROCKVILLE, MD, EE.UU.; Dado y Firmado el 9 de noviembre, 2011 en ROCKVILLE, MD, EE.UU.; por PADMANABH P. BHATT VICEPRESIDENTE (aparece firma).

(Aparece sello)
El Estado de Maryland
Oficina de la Secretaría de Estado

Apostilla	
(Convención de La Haya de Octubre 5 de 1961)	
1. País:	Estados Unidos de América
2. Este documento público	
3. ha sido firmado por	Loretta E. Knight
4. actuando en calidad de	Secretaria del Tribunal del Circuito para el Condado de Montgomery
5. lleva el sello/timbre de	Tribunal del Circuito para el Condado de Montgomery
Certifica	
6. en Annapolis, Maryland	
7. el 14 de noviembre, 2011	
8. por El Secretario de Estado de Maryland	
9. No. 293883	
9. Sello	10. Firma
(Aparece sello)	(Aparece firma)
	Secretario de Estado

Estado de Maryland, Condado de Montgomery, Sct.	
En la Oficina del Secretario del Tribunal del Circuito para el Condado de Montgomery	
Yo, Loreta E. Knight, Secretaria del Tribunal del Circuito para el Condado de Montgomery, Maryland, un tribunal de registro, por la presente certifico que	
CHRISTINE A KALIL es un Notario Público comisionado/designado y calificado a partir del día 1 de mayo, 2009.	
En virtud de lo anterior, he firmado y fijado el sello del Tribunal del Circuito para el Condado de Montgomery el día 9 de noviembre, 2011.	
(Aparece sello)	(Aparece firma)
	Loretta E. Knight
	Secretaria del Tribunal del Circuito para el Condado de Montgomery

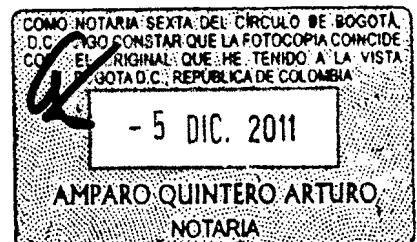
Aparece Documento de Padmanabh P. Bhatt, vicepresidente de Supernus Pharmaceuticals Inc. que está organizada de acuerdo con las leyes de Delaware con domicilio en 1550 E Gude Drive, Rockville, MD 20850; Dado y firmado en Rockville Maryland el 9 de noviembre, 2011

Aparece firma:

Mi Comisión Expira 6/21/2013

Aparece Nota para Sociedades y Personas Naturales

Sergio Eleuterio Latorre Mendoza
Traductor e Interprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjus. del 1991





Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. -----

hasta aqui la minuta

NOTA: se advirtió a los otorgantes de esta escritura de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarlo, la firma de la misma demuestra su aprobación total; en consecuencia, el notario no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de él(la,las,los) otorgante(s) y del notario. en tal caso, éste(a,as,os) debe(n) ser corregido(s) mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y/o por el titular del derecho según el caso, y sufragados los gastos por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1.970). -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION : Leída la presente escritura pública por la Compareciente y habiéndosele hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartió su aprobación y en constancia la firma por ante mí el Notario que AUTORIZA. -----

DERECHOS NOTARIALES : RESOLUCION 11621 del 22 de diciembre año 2010, MODIFICADA POR LA RESOLUCION 11903 del 30 de diciembre de 2010

\$ 44.000 /----- IVA : \$ 16.544 /-----

RECAUDO SUPERINTENDENCIA : \$ 4.015 /-----

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO : \$ 4.015 /-----

PAPEL NOTARIAL : Esta escritura se extendió en las hojas de papel sellado números : 7-700164 851113, 7-700164 851106.

EN BLANCO... EN BLANCO


ADRIANA ZAPATA GIRALDO



CC.# 51680001 /RZ

Representante Legal **CAVELIER ABOGADOS**





AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIO SEXTO (6º) DE BOGOTÁ D.C.

Digitó	Mile Atuesta/ año 2011/ PODER /supernus
Revisó	<i>Re</i>
Identificó	
Cerro	<i>rr</i>

ES FIEL Y SEGUNDA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 6110 DE FECHA DICIEMBRE 05 DE 2011.



QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 09 HOJAS RUBRICADAS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

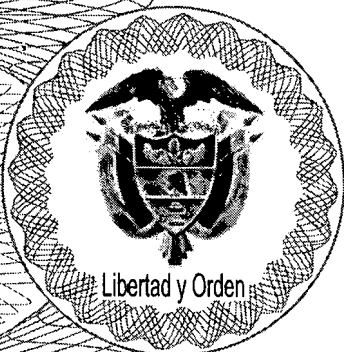
BOGOTA D.C. DICIEMBRE 06 DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



MABEL ANDREA RODRIGUEZ DIAZ
NOTARIA SEXTA ENCARGADA



16

REPÚBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **CALADO NOGUERA EDUARDO**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **1/31/2012 8:22:09 a.m.**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMBZF8229447**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **298464**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **1**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100116104000217

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

TRADUCCIÓN OFICIAL 038/2012 REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE INSCRITO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, DE LOS SELLOS, AUTENTICACIONES Y APOSTILLA QUE APARECEN EN UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL POR EL CUAL 1. MICHAEL VIEIRA, 2. JONES WOODROW BRYAN JR. DOMICILIADOS EN 1. 10213 PEANUT MILL DRIVE, GAITHERSBURG MD 20882, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Y 2. 314 ALFANDRE STREET GAITHERSBURG MD 20878, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA DECLARAN BAJO JURAMENTO SER INVENTORES ÚNICOS Y VERDADEROS DE LA INVENCION **MÉTODO DE TRATAMIENTO DE UNA DOLENCIA NEUROLÓGICA** Y QUE CEDEN Y TRANSFIEREN SIN LIMITACIÓN, A FAVOR DE LA SOCIEDAD **SUPERNUS PHARMACEUTICALS INC.**, UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, DOMICILIADA EN 1550 EAST GUDE DRIVE, ROCKVILLE, MD 20850, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCION.

DADO Y FIRMADO EN ROCKVILLE, MARYLAND, 18 DE ENERO DE 2012 POR MICHAEL VIEIRA Y JONES WOODROW BRYAN JR.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, DE FECHA 18 DE ENERO DE 2012 PARA CERTIFICAR QUE ANTE MI, NOTARIO PÚBLICO DE MARYLAND COMPARECIERON PERSONALMENTE JONES WOODROW BRYAN JR Y MICHAEL VIEIRA, DE QUIENES ME CONSTA QUE SON LOS INDIVIDUOS FIRMANTES DEL DOCUMENTO PRECEDENTE Y QUIENES TIENEN CAPACIDAD LEGAL PARA OTORGARLO. FIRMADO: CHRISTINE A KALIL. MI CARGO DURA HASTA EL 21 DE JUNIO DEL 2013.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

ESTADO DE MARYLAND, CONDADO MONTGOMERY, SCT

En la oficina del oficial de la corte de distrito del condado Montgomery

Yo, Loretta E. Knight, oficial de la corte del circuito para el condado Montgomery, Maryland, un tribunal de registro, por la presente certifico que CHRISTINE A KALIL era un notario público nombrado y calificado a partir del primero de mayo de 2009.

En testimonio de lo cual, he firmado y fijado el sello de la corte del circuito del condado de Montgomery hoy 18 de enero de 2012. FIRMADO: LORETTA E. KNIGHT, OFICIAL DE LA CORTE DEL CIRCUITO PARA EL CONDADO MONTGOMERY.

SELLO: CORTE DEL CIRCUITO PARA EL CONDADO MONTGOMERY.

EL ESTADO DE MARYLAND

OFICINA DEL SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLE

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

ESTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR LORETTA E. KNIGHT

3. QUIEN ACTUA EN SU CALIDAD DE OFICIAL DE LA CORTE DE CIRCUITO DEL CONDADO MONTGOMERY

4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE LA CORTE DEL CIRCUITO DEL CONDADO MONTGOMERY

CERTIFICADO

5. EN ANNAPOLIS, MARYLAND

6. 19 DE ENERO DE 2012.

Eduardo Calado
Eduardo Calado Neguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

7. POR EL SECRETARIO DE ESTADO DE MARYLAND

8. No. 298464

9. SELLO/ESTAMPILLA: SECRETARIA DE ESTADO, 1776 DELAWARE 1970

10. FIRMA: ILEGIBLE, SECRETARIO DE ESTADO

1 hora 30 minutos. 471 palabras

COLO-18900 841 002 0

ECN\ECN\ID-209499\WPC18900

Bogotá, 26 de enero de 2012.

Eduardo Calado N.

Edmundo Canino Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) MICHAEL VIEIRA

(2) JONES WOODROW BRYAN JR.

(
domiciliado(s) en

(1) 10213 Peanut Mill Drive, Gaithersburg MD
20882 EUA

(2) 314 Alfandre Street Gaithersburg MD 20878 EUA

• declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es)
de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos),
sin
limitación, a favor de la sociedad

SUPERNUS PHARMACEUTICALS INC.

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Los Estados Unidos de América

domiciliada en

1550 East Gude Drive, Rockville, MD 20850
EUA

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente
de invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in Rockville, MD 18 JAN 2012

por/by MICHAEL VIEIRA

Firma/Signature

Michael Vieira

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) MICHAEL VIEIRA

(2) JONES WOODROW BRYAN JR.

With

Domicile

(1) 10213 Peanut Mill Drive, Gaithersburg MD 20882
USA

(2) 314 Alfandre Street Gaithersburg MD 20878 USA

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

METHOD OF TREATMENT OF A NEUROLOGICAL
DISORDER

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

SUPERNUS PHARMACEUTICALS INC.

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
The United States of America

domiciled in

1550 East Gude Drive, Rockville, MD 20850 USA

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company
hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent
invention, in the Republic of Colombia

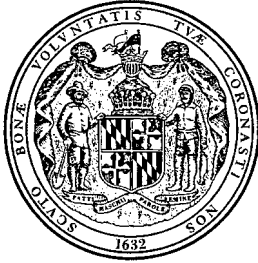
Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in Rockville, Maryland 1/18/12

por/by JONES WOODROW BRYAN JR

Firma/Signature

Jones W. Bryan Jr.



The State of Maryland

Office of the Secretary of State

Apostille

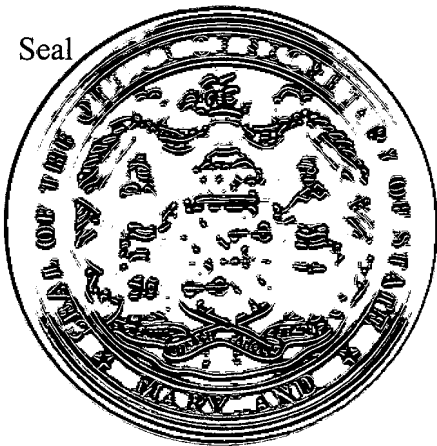
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by **Loretta E. Knight**
3. acting in the capacity of **Clerk of the Circuit Court for Montgomery County**
4. bears the seal/stamp of the **Circuit Court for Montgomery County**

Certified

5. at Annapolis, Maryland
6. the **19th day of January, 2012**
7. by The Secretary of State of Maryland
8. No. 298464

9. Seal



10. Signature

Secretary of State

22
State of Maryland, Montgomery County, Sct.

In the Office of the Clerk of the Circuit Court for Montgomery County

I, Loretta E. Knight, Clerk of the Circuit Court for Montgomery County, Maryland, a court of record, hereby certify that CHRISTINE A KALIL was a commissioned/ appointed and qualified Notary Public commencing on the 1st day of May, 2009.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the Circuit Court for Montgomery County this 18th day of January, 2012.



Loretta E. Knight

Loretta E. Knight

Clerk of the Circuit Court for Montgomery County

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 18th day of January
2012 before me, a Notary Public of _____

Maryland

personally appeared Jones Woodrow Bryan

Jr. and Michael Vieira

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

Christini A. Kahl

*My Commission
Expires June 21, 2013*

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

- | | |
|---------------|---------------|
| 5. at | 6. the |
| 7. by | |
| 8. No. | |
| 9. Seal/stamp | 10. Signature |
| | |

(51) International Patent Classification:
A01N 43/78 (2006.01) A61K 31/425 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/040612

(22) International Filing Date:
30 June 2010 (30.06.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/222,684 2 July 2009 (02.07.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SUPER-NUS PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 1550 East Gude Drive, Rockville, MD 20850 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VIEIRA, Michael, L. [US/US]; 10213 Peanut Mill Drive, Gaithersburg, MD 20882 (US). BRYAN, Jones, Woodrow, Jr. [US/US]; 314 Alfandre Street, Gaithersburg, MD 20878 (US).

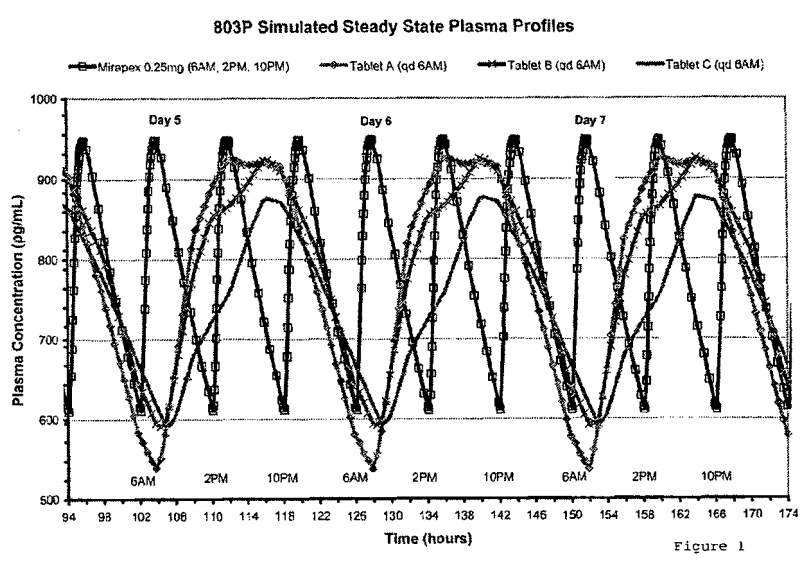
(74) Agents: MAEBIUS, Stephen, B. et al.; Foley & Lardner LLP, Washington Harbour, 3000 K Street, NW, Ste 600, Washington, DC 20007-5143 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: A METHOD OF TREATMENT OF A NEUROLOGICAL DISORDER



(57) Abstract: A method of treating neurological conditions, such as Parkinson's Disease and Restless Leg Syndrome, in a mammalian subject is disclosed. The method comprises the administration of a once-a-day controlled release formulation of pramipexole, which formulation provides a consistently ascending PK profile during sleeping hours.

WO 2011/002891 A1

UN MÉTODO DE TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO NEUROLÓGICO

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama la prioridad a la Solicitud
5 Provisional Estadounidense No. 61/222,684, presentada el 2 de
julio de 2009, la cual se incorpora en la presente para
referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

10 La invención se dirige a un nuevo método de
tratamiento de trastornos neurológicos, por ejemplo,
enfermedad de Parkinson, con pramipexol, que es un agonista
del receptor de dopamina D2/D3 no derivado del ergot (NEDA).
El pramipexol actualmente se indica para el tratamiento de
15 los signos y síntomas de enfermedad idiopática de Parkinson
así como también para el tratamiento de síndrome de piernas
inquietas (RLS) primario de moderado a severo. El pramipexol
se encuentra comercialmente disponible bajo la marca
comercial Mirapex® (diclorhidrato de pramipexol) en una
20 tableta de liberación inmediata (IR) en las siguientes dosis:
0.125mg, 0.25mg, 0.5mg, 1mg y 1.5mg.

Mirapex®, sin embargo, muestra farmacocinética
lineal durante su margen de dosis clínica y se absorbe
rápidamente después de que la administración oral alcanza C_{max}
25 en sólo alrededor de 2 horas. Bajo el régimen de tratamiento
actual, por lo tanto, se les prescribe a los pacientes para
que tomen una tableta de Mirapex® tres veces al día (TID),
Aún así, los pacientes que sufren de enfermedades
neurológicas, tales como enfermedad de Parkinson o RLS, son
30 incapaces de obtener beneficios consistentes a partir del
medicamento, o peor, se deriva poco o ningún beneficio del

medicamento, particularmente hacia el final del periodo de dosis (por ejemplo, típicamente en las horas matutinas).

Debido a que las terapias actuales y los regímenes de administración tradicionales no son capaces de proporcionar alivio durante, por ejemplo, las horas de sueño y temprano por la mañana, existe una necesidad de un régimen de tratamiento que pueda solucionar esta carencia.

COMPENDIO DE LA INVENCION

10 La invención proporciona un método novedoso para tratar los estados neurológicos en un sujeto mamífero que comprende la administración de una formulación de liberación controlada una vez al día de pramipexol, en donde la administración se lleva a cabo no menos de 3 horas antes de
15 la hora de acostarse, y la formulación tiene un perfil de PK consistentemente ascendente durante las horas de sueño. En una modalidad de la invención, el estado neurológico es una enfermedad de Parkinson. En otra modalidad de la invención, el estado neurológico es el síndrome de piernas inquietas.

20 Las formulaciones de liberación controlada de pramipexol útiles para la práctica de la presente invención no se limitan a ningún tipo particular de formulaciones de liberación controlada, siempre y cuando la formulación sea adecuada para administración una vez al día y, se administre
25 en la noche, proporciona niveles de plasma consistentemente ascendentes de pramipexol durante el periodo de tiempo de 6 a 14 horas después de la ingestión. En una modalidad preferida de la invención, la concentración de plasma de pramipexol alcanza su máximo (Cmax) en la mañana o en las primeras horas
30 de la tarde.

De este modo, la formulación de liberación

controlada puede encontrarse en una formulación osmótica, una formulación que comprende un polímero de control de liberación, una formulación que comprende un polímero de retardo de liberación o combinaciones de los mismos.

5 Además, la formulación de liberación controlada puede presentarse en una variedad de formas de dosis bien conocidas en la técnica.

La cantidad total de pramipexol en la formulación de liberación controlada para el método inventivo del
10 tratamiento puede variar de 0.125 mg a 9 mg, pero se encuentra de preferencia entre 0.5 mg a 6 mg, de mayor preferencia entre 1.5 mg y 4.5 mg.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

15 La **Figura 1** muestra perfiles de plasma de estado estable simulado para Mirapex® y formulaciones de liberación controlada de pramipexol administradas de acuerdo con el método de la presente invención.

La **Figura 2** muestra las exposiciones de plasma de
20 estado estable simulado de las formulaciones de liberación controlada de pramipexol administradas de acuerdo con el método de la presente invención. Estas exposiciones se normalizan en aquellas logradas a partir de la misma dosis de pramipexol dada TID en una formulación de liberación
25 inmediata.

DEFINICIONES

Para el propósito de esta invención, el término "pramipexol" incluye pramipexol o cualquier sal
30 farmacéuticamente aceptable del mismo, así como también cualquier forma cristalina y no cristalina, y cualquier

polimorfo o polimorfos.

Una "formulación de liberación inmediata" se refiere a una formulación que libera más de o igual al 80% del agente farmacéutico en menos de o igual a aproximadamente
5 1 hora.

"Liberación extendida" se define en la presente como la liberación de un agente farmacéutico en una manera continua durante un período de tiempo prolongado.

Por "período de tiempo prolongado" se entiende un
10 período de tiempo continuo de más de 8 horas, de mayor preferencia más de 12 horas, aún de mayor preferencia más de 16 horas, hasta más de 24 horas. "Continuo" se define como "ininterrumpido".

Como se utiliza en la presente, a menos que se
15 observe de otra manera, "tasa de liberación" o "índice de liberación" de un fármaco se refiere a la cantidad de fármaco liberado a partir de una forma de dosis por unidad de tiempo, por ejemplo, miligramos de fármaco liberado por hora (mg/hr) o un porcentaje de una dosis de fármaco total liberada por
20 hora. Los índices de liberación de fármaco para formas de dosis típicamente se miden como un índice de liberación de fármaco in vitro, es decir, una cantidad de fármaco liberado a partir de la forma de dosis por unidad de tiempo medida bajo condiciones apropiadas y en un fluido adecuado. El
25 tiempo en el cual un porcentaje específico del fármaco dentro de una forma de dosis se ha liberado de la forma de dosis se denomina como el valor "Tx", en donde "x" es el porcentaje de fármaco que se ha liberado.

Los índices de liberación mencionados en la
30 presente se determinan al colocar la forma de dosis que se someterá a prueba en un lote de medios de disolución

apropiado. Las alícuotas del medio, recolectadas a intervalos preestablecidos, entonces se inyectan en un sistema cromatográfico adaptado con un detector apropiado para cuantificar las cantidades de fármaco liberado durante los intervalos de prueba.

La "hora de acostarse" es cualquier período de tiempo en donde se pretende dormir durante 7 o más horas, y no necesariamente se limita a las horas de la tarde o la noche.

"C" indica la concentración del fármaco en plasma sanguíneo, o suero, de un sujeto, y se expresa generalmente como masa por unidad de volumen, por ejemplo, nanogramos por mililitro (ng/ml). Para conveniencia, esta concentración puede denominarse en la presente como "concentración de plasma de fármaco", "concentración de fármaco en plasma" o "concentración de plasma", la cual se pretende para ser inclusiva de una concentración de fármaco medida en cualquier fluido o tejido corporal apropiado. La concentración de fármaco en plasma en cualquier momento después de la administración de fármaco se hace referencia como C_{time}, como en C_{9hr} o C_{4hr}, etc.

La concentración de fármaco en plasma máxima durante el período de dosificación se hace referencia como C_{max}, mientras que C_{min} se refiere a la concentración de fármaco en plasma sanguíneo mínima al final de un intervalo de dosificación; y C_{ave} se refiere a una concentración promedio durante el intervalo de dosificación.

El "porcentaje de fluctuación" para un período de dosificación se define como un cociente $(C_{max} - C_{min}) / C_{ave} \times 100\%$.

Las personas con experiencia en la técnica

apreciarán que las concentraciones de fármaco en plasma obtenidas en sujetos individuales variarán debido a la variabilidad entre pacientes en los diversos parámetros que afectan la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. Por esta razón, a menos que se indique lo contrario, cuando una concentración de plasma de fármaco se enlista, el valor listado es el valor promedio calculado basado en los valores obtenidos a partir de un grupo de sujetos probados.

10 El término "biodisponibilidad" se refiere a un grado al cual, y algunas veces el índice en el cual, la porción activa (fármaco o metabolito) entra a la circulación sistémica, ganando así acceso al sitio de acción.

"AUC" es el área bajo la curva de tiempo-
15 concentración de plasma y se considera que es la medición de biodisponibilidad más confiable. El AUC es directamente proporcional a la cantidad total de fármaco sin cambio que alcanza la circulación sistémica. El AUC es una medida de exposición del cuerpo al fármaco.

20 El efecto secundario se define en la presente como cualquier efecto secundario usualmente adverso, indeseable de un fármaco.

Para los propósitos de esta solicitud, se dan dos formulaciones en la "cantidad equivalente" si producen un AUC
25 dentro de 80% a 125% entre sí durante el mismo período de tiempo.

A través de esta solicitud, "administrado tid" significa que 1/3 de la dosis diaria total del agente activo se administrará cada 8 horas.

30 A menos que se especifique lo contrario, "un" o "una" significa "uno o más".

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El método inventivo de tratamiento se diseña, en parte, para solucionar los problemas asociados con la administración durante el día de pramipexol, tal como patrones de sueño interrumpido, fatiga resultante, necesidad de más "terapia" y la necesidad de mejor funcionalidad motora durante las horas de vigilia. El método inventivo, el cual comprende dosificar la formulación de pramipexol al final del día, permite elevar/subir los perfiles de PK a través de las horas de sueño y después de la tarde.

Este nuevo paradigma de dosificación ofrece una exposición de fármaco mayor y ascendente durante las primeras horas de la mañana para permitir y mejorar la funcionalidad motora al momento de la vigilia y a través de la primera parte del día. Adicionalmente, el nuevo paradigma de dosificación y los niveles de plasma mayores/ascendentes asociados pueden permitir más sueño continuo (debido a Cmax mitigado vs IR de pramipexol) en el caso de PD o RLS, traduciéndose de este modo en menos fatiga durante el día como se ha informado por los usuarios de Mirapex®.

Las formulaciones de liberación controlada adecuadas para el método inventivo de preferencia se diseñan de tal manera que el pramipexol se libera de la formulación con un perfil de liberación predeterminado. Las formulaciones ejemplares se discuten en lo siguiente y también pueden encontrarse en la solicitud de patente Estadounidense no. 12/478,979, presentada el 5 de junio de 2009, de la cual su descripción se incorpora en la presente en su totalidad para referencia. En una modalidad, una administración una vez al día de la formulación de la presente invención resulta en la

biodisponibilidad que es equivalente a aquella producida por la cantidad equivalente de pramipexol administrada como una formulación de liberación inmediata TID.

En otra modalidad de la invención, el perfil de liberación predeterminado de la formulación inventiva es tal que una concentración de plasma de estado estable máxima (Cmax) de pramipexol no es mayor que la concentración de plasma máxima producida por la cantidad equivalente de pramipexol administrada como una formulación de liberación inmediata TID, y una concentración de plasma de estado estable mínima (Cmin) no es menor que 75% de la concentración de plasma mínima producida por la cantidad equivalente de pramipexol administrada como un formulación de liberación inmediata equivalente TID.

En aún otra modalidad, el perfil es tal que el grado de fluctuación se encuentra en el margen de 50% a 125% del grado de fluctuación producido por la cantidad equivalente de pramipexol administrada como una formulación de liberación inmediata TID.

La presente invención comprende una formulación de pramipexol tal que al menos 80% del ingrediente activo se libera en un período de tiempo de 12 a 24 horas, y de preferencia, en un período de tiempo de 12 a 14 horas. Alternativamente, la formulación puede diseñarse de manera que por lo menos 80% del ingrediente activo se libere en un período de tiempo de 16 a 18 horas. En una modalidad adicional, por lo menos el 80% del ingrediente activo se libera en el período de tiempo de 20 a 24 horas.

En una modalidad de la invención, la formulación de liberación controlada es una formulación osmótica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de

pramipexol, un agente osmótico y una membrana semipermeable.

En otra modalidad de la invención, una formulación de liberación controlada comprende un polímero de retardo de liberación seleccionado del grupo que consiste de Eudragit FS
5 30 D (poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico)), Eudragit L y S ftalato de (poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo)) de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa,
10 acetato-trimeliato de celulosa, acetato-ftalato de polivinilo, goma laca, y zeína; un polímero de liberación extendida seleccionado de un grupo que consiste de acetato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-propionato de celulosa y derivado de los mismos, acilato de celulosa,
15 etilcelulosa, acetato de polivinilo, Eudragit NE 30 D poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo), Eudragit RS y RL copolímero de metacrilato de poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-cloruro de metacrilato de cotrimetilamonioetilo)amonio Tipo B NF y copolímero de
20 acrilato de etilo-metacrilato de metilo, y combinaciones de los mismos.

En aún otra modalidad de la invención, la formulación de liberación controlada comprende por lo menos un componente de liberación extendida y por lo menos un
25 componente de liberación inmediata.

Las formulaciones de liberación controlada de la presente invención pueden comprender más de un componente de liberación extendida, cada uno caracterizado por su propio perfil de liberación, o una combinación de por lo menos un
30 componente de liberación extendida y un componente de liberación retardada. De hecho, el método inventivo de la

presente invención contempla el uso flexible de formulaciones de liberación controlada ligeramente diferentes para proporcionar un perfil de liberación y exposición del fármaco únicamente adecuado para las necesidades de cada paciente individual.

La invención además se ilustra por, aunque de ninguna manera se limita a, los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

La siguiente tabla proporciona ejemplos no limitantes para tres formulaciones de pramipexol XR (es decir, Tableta A, Tableta B y Tableta C).

Ingrediente	Función	Tabla 1					
		Tableta A		Tableta B		Tableta C	
		Cantidad (mg)	% (p/p)	Cantidad (mg)	% (p/p)	Cantidad (mg)	% (p/p)
Monohidrato ^a Diclorhidrato de Pramipexol	Fármaco	0.75	0.36	0.75	0.36	0.75	0.36
Manitol, USP	Agente Osmótico	103.80	49.90	103.80	49.71	103.80	49.24
Isomalt, NF	Agente Osmótico	86.78	41.72	86.78	41.56	86.78	41.17
Povidona, USP	Aglutinante	6.67	3.21	6.67	3.19	6.67	3.16
Estereato de Magnesio, NF ^b	Lubricante	2.00	0.96	2.00	0.96	2.00	0.95
Acetato de Celulosa, NF	Liberación Extendida	6.40	3.08	7.04	3.37	8.64	4.10
Citrato de Trietilo, NF	Plastificante	1.60	0.77	1.76	0.84	2.16	1.02
	Total	208.0	100	208.8	100	210.8	100

a. Los productos de fármaco se formulan para proporcionar la resistencia de dosis de pramipexol de acuerdo con las formulaciones de tableta de liberación inmediata comercialmente disponibles, Mirapex® (tabletas de diclorhidrato de pramipexol). La resistencia de la "dosis de etiqueta" de las tabletas Mirapex® se basa en la sustancia del fármaco de monohidrato-diclorhidrato de pramipexol.

b. Origen vegetal

Los parámetros farmacocinéticos para las formulaciones del Ejemplo 1 son como sigue:

Tabla 2	Tableta A	Tableta B	Tableta C	Mirapex
Dosis Total (mg)	0.75	0.75	0.75	0.75
C _{max} (pg/mL)	688.4	613.4	549.4	669.5
t _{max} (hr)	16.0	16.0	16.0	18.0
T _{1/2} (hr)	9.9	10.0	9.7	9.4
AUC ₀₋₂₄ (pg hr/mL)	11300.4	9951.8	8172.7	11792.7
AUC _{last} (pg hr/mL)	18762.8	18421.4	16646.0	17636.7
AUC _{inf} (pg hr/mL)	18840.3	18712.8	16907.6	18045.6
Rel BA (AUC ₀₋₂₄)	0.96	0.84	0.69	NA
Rel BA (AUC _{last})	1.06	1.04	0.94	NA
Rel BA (AUC _{inf})	1.04	1.04	0.94	NA
-				

EJEMPLO 2

Los parámetros farmacocinéticos de la Tabla 2 se utilizaron como una base para las simulaciones de perfil de plasma de estado estable *in-silico* para las Tabletetas A, B y C. Los resultados de la simulación se representan en la Tabla 3 y la **Figura 1**. WinNonlin® versión 5.0.1 y 5.2 (Pharsight Corporation Mountain View, CA 94041) y GastroPlus™ versión 5.3 y 6.0 (Simulations Plus, Inc. West Lancaster, CA 93534) se utilizaron para realizar las simulaciones *in-silico*.

Tabla 3: Simulaciones de Estado Estable

	Tableta A	Tableta B	Tableta C	Mirapex
Dosis Total (mg)	0.75	0.75	0.75	0.75
Cmax (pg/mL)	926	926.2	877.8	983.5
Cmin (pg/mL)	536.9	592.3	592.1	603.3
Cave (pg/mL)	785.3	791.5	745	797.1
AUC144hr-168hr	18847.3	18661.9	17880.3	19130
5 Fluctuación (%)	49.5	42.2	38.3	47.7
BA relativa AUC144HR-168HR	0.99	0.98	0.93	NA

EJEMPLO 3

La formulación A de liberación controlada del Ejemplo 1 caracterizada por T80 de alrededor de 12-14 horas se administra a un paciente a las 10 pm en la cantidad total equivalente a la administración TID de la formulación de liberación inmediata. La exposición de plasma pico de pramipexol se alcanza como a las 6 AM y se mantiene hasta las 2 PM, de esta manera proporcionando al paciente con el apoyo farmacológico adecuado durante la vigilia, la mañana, y las primeras horas de la tarde (**Figura 2**).

EJEMPLO 4

La formulación C de liberación controlada del Ejemplo 1, caracterizada por T80 de alrededor de 20 horas se administra al paciente a las 10 pm en la cantidad total equivalente a la administración TID de la formulación de liberación inmediata. La exposición de plasma pico de pramipexol se alcanza como a las 10 AM y se mantiene hasta las 6 PM, de esta manera proporcionando al paciente con el apoyo farmacológico adecuado durante las últimas horas de la mañana y la tarde (**Figura 2**).

Aunque lo anterior se refiere a modalidades preferidas particulares, se entenderá que la presente invención no se limita de esta manera. A aquellos con experiencia ordinaria en la técnica observarán que pueden hacerse diversas modificaciones a las modalidades descritas y

se pretende que tales modificaciones estén dentro del alcance de la presente invención.

Todas las publicaciones, solicitudes de patente y patentes citadas en esta especificación se incorporan en la
5 presente para referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar la enfermedad de Parkinson en un sujeto mamífero que comprende la administración una vez al día de una formulación de liberación controlada de pramipexol, en donde la administración se lleva a cabo no
5 menos de tres horas antes de la hora de acostarse, y tal formulación muestra un perfil de PK consistentemente ascendente durante las horas de sueño.

2. El método de la reivindicación 1, en donde tal
10 administración resulta en una funcionalidad motora mejorada o menos fatiga durante la mañana y las primeras horas de la tarde.

3. El método de la reivindicación 1, en donde Cmax se alcanza durante la mañana o las primeras horas de la
15 tarde.

4. El método de la reivindicación 1, en donde la formulación de liberación controlada es una formulación osmótica.

5. El método de la reivindicación 1, en donde la
20 formulación comprende por lo menos un polímero seleccionado de un polímero de liberación extendida, un polímero de retardo de liberación o una combinación de los mismos.

6. El método de la reivindicación 1, que resulta en la actividad física mejorada del sujeto durante las horas de
25 la mañana.

7. Un método para tratar el síndrome de piernas inquietas en un sujeto mamífero que comprende la administración una vez al día de una formulación de liberación controlada de pramipexol, en donde la
30 administración se lleva a cabo no menos de tres horas antes de la hora de acostarse, y tal formulación muestra un perfil

de PK consistentemente ascendente durante las horas de sueño.

8. El método de la reivindicación 1, en donde la administración resulta en funcionalidad motora mejorada o menos fatiga durante la mañana y las primeras horas de la tarde.

9. El método de la reivindicación 1, en donde Cmax se alcanza durante la mañana o las primeras horas de la tarde.

10. El método de la reivindicación 1, en donde la formulación de liberación controlada es una formulación osmótica.

11. El método de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende por lo menos un polímero seleccionado de un polímero de liberación extendida, un polímero de retardo de liberación o una combinación de los mismos.

12. El método de la reivindicación 1, que resulta en la actividad física mejorada del sujeto durante las horas de la mañana.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe un método para tratar padecimientos neurológicos, tales como enfermedad de Parkinson y Síndrome de Piernas Inquietas, en un sujeto mamífero. El método
5 comprende la administración de una formulación de liberación controlada una vez al día de pramipexol, cuya formulación proporciona un perfil de PK que asciende consistentemente durante las horas de sueño.

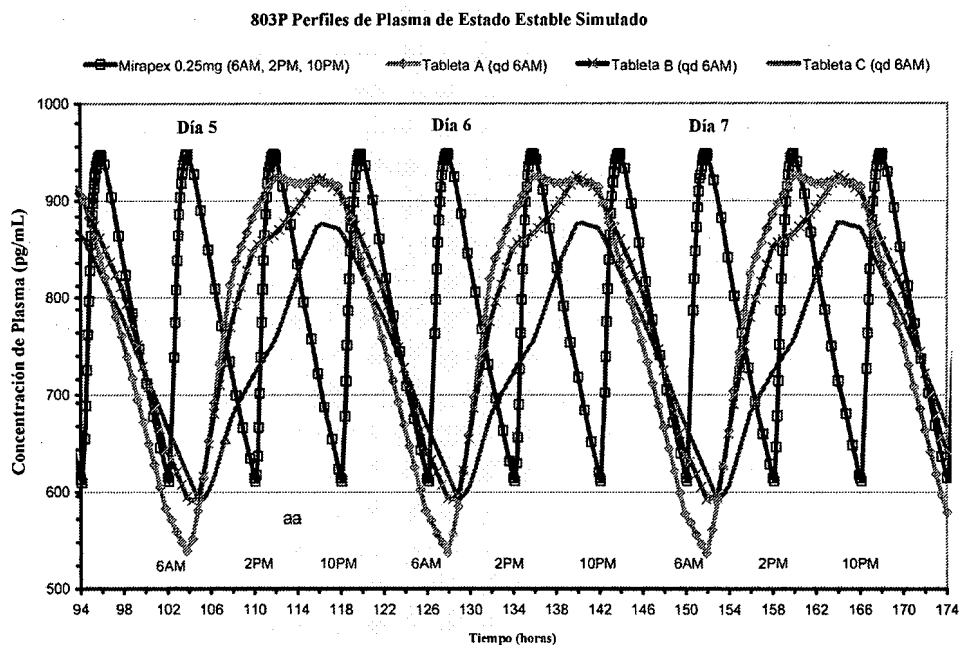
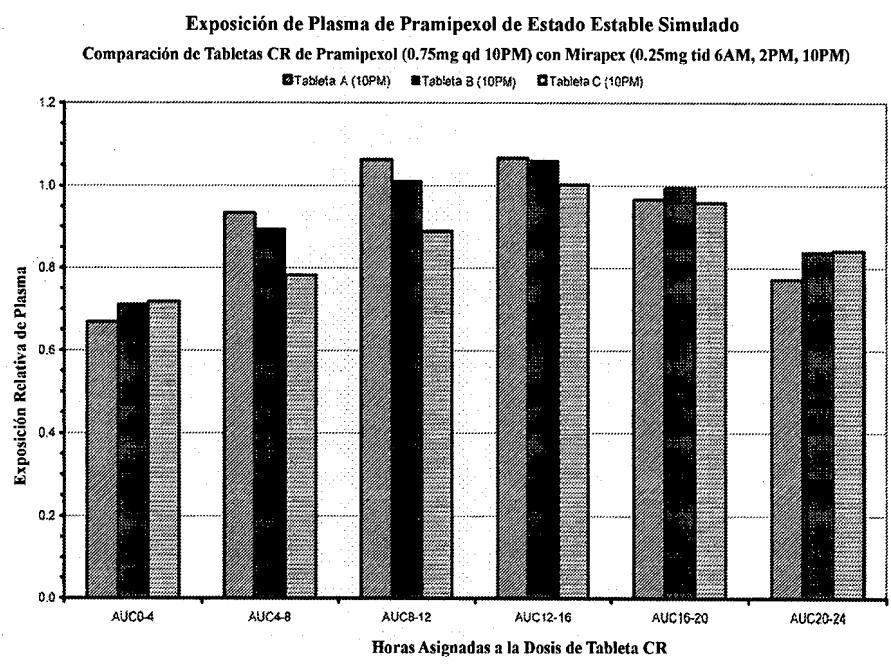


Figura 1

1/2

FIGURA 2



2/2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

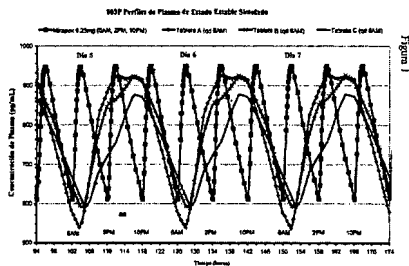
International application No.
PCT/US 10/40612

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/78; A61K 31/425 (2010.01) USPC - 514/367 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED												
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 514/367												
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/461, 424/462, 424/473; 514/367 (see search terms below)												
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) - WEST (PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB); Google - pramipexole, mirapexin, dopamine, agonist, Parkinson's, controller, extended, sustained, release, bedtime, cmax, once a day, osmotic, polymer, restless leg syndrome												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
Y	US 2005/0175691 A1 (Lee et al.) 11 August 2005 (11.08.2005) especially Fig 2; para [0016], [0030], [0054], [0059], [0102]	1-12										
Y	MedlinePlus. Pramipexole. September 2008, pg 1-5; especially pg 1, para 1-2 [online drug review], document retrieved on 02 August 2010, [retrieved from http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a697029.html]	1-12										
P/X	US 2009/0304794 A1 (Vieira et al.) 10 December 2009 (10.12.2009) entire document	1-12										
A	US 2009/0054504 A1 (Bozik et al.) 26 February 2009 (26.02.2009) entire document	1-12										
A	US 2006/0110454 A1 (Kshirsagar et al.) 25 May 2006 (25.05.2006) entire document	1-12										
A	US 2005/0226926 A1 (Amidon et al.) 13 October 2005 (13.10.2005) entire document	1-12										
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐												
* Special categories of cited documents: <table><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td></tr><tr><td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td><td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td></tr><tr><td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td>"&" document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 02 August 2010 (02.08.2010)		Date of mailing of the international search report 11 AUG 2010										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774										

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/222,684 02/07/2009 US		(51) Int Cl: A01N 043/078 (71) Solicitante(s) SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC. (72) Inventor(es) MICHAEL L. VIEIRA JONES WOODROW, JR. BRYAN (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 02/02/2012 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 30/06/2010 No. de solicitud PCT/US2010/040612		(87) Publicación internacional Fecha: 06/01/2011 N° publicación: WO 2011/002891 A1	
(54) Titulo: UN MÉTODO DE TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO NEUROLÓGICO			

Resumen:

Se describe un método para tratar padecimientos neurológicos, tales como enfermedad de Parkinson y Síndrome de Piernas Inquietas, en un sujeto mamífero. El método comprende la administración de una formulación de liberación controlada una vez al día de pramipexol, cuya formulación proporciona un perfil de PK que asciende consistentemente durante las horas de sueño.



Sobre
con
Arda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 005068	
				Bogotá D.C., Enero 19 de 2012 - 12:03:23	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157712236	19/01/2012	22.810.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00	
				\$590.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 12-018250- -00000-0000					
Fecha: 2012-02-02 11:23:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48					
COLO: J 8900 - 841-002-Q					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 19 de 2012 - 12:03:29					

47

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

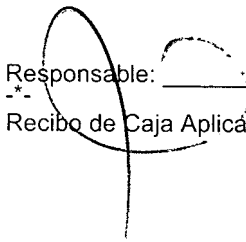
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 005033
		Bogotá D.C., Enero 19 de 2012 - 12:03:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157712236	19/01/2012	22.810.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	30.000.00
			<u>\$30.000.00</u>
		=====	

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

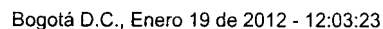
Responsable:  _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-018250- -00000-0000
Fecha: 2012-02-02 11:23:55 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

0020: 38900- 841-002-0

- / -



NI 860.041.367

CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157712236	19/01/2012	22.810.000.00
--------------	-----------------	-----------	-----------	------------	---------------

1 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
A LAS 10 INICIALES

30.000.00

30.000,00

\$30.000.00

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsible:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-018250- -00000-0000

Fecha: 2012-02-02 11:23:55
Tra: 11

Tra. 11 PATENTEIIII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 46

Act. 411 PRESENTACION

Folios 48

COL: 18900-841-002-0

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

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

Enero 19 de 2012 - 12:03:27



No. 12-018250- -00000-0000

Fecha: 2012-02-02 11:23:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCRA
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

ES

Act. 411 PRESENTACION

Folios 48

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐