



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: 12 002.600

Solicitante: SANOFI AVENTIS U.S. LLC

Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Título de la Nueva Creación: USO DE LACOMBINACIÓN DE TERIFLUNOMIDA E INTERFERON BETA
PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Gaceta: 649

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 7 folios (obligatorios indicar cuántos).
- ☒ Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 11 folios (obligatorios indicar cuántos)
- ☒ Copias para traslado.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

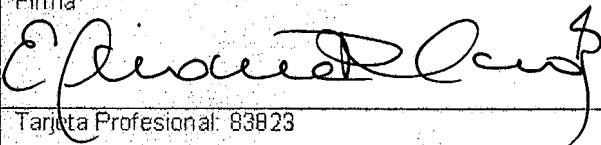
6. Firma

Nombre del Firmante

FI IANA ISAUARA 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 - 105379

Bogotá D.C., Octubre 08 de 2012 - 10:23:35

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	497473922	08/10/2012	1.575.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	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. 12-002600- -00004-0000

Fecha: 2012-10-24 11:58:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 29

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

Octubre 8 de 2012 - 10:23:35

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

Referencia : Expediente N° 12 2600
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención
titulada **"USO DE LA COMBINACION DE
TERIFLUNOMIDA E INTERFERON BETA PARA EL
TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE"**
Solicitante : SANOFI AVENTIS U.S. LLC
Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 649 del 31 de julio 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 **"USO DE LA COMBINACION DE TERIFLUNOMIDA E INTERFERON BETA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE"**, cuyo titular es **SANOFI AVENTIS U.S. LLC**,

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 **TERIFLUNOMIDA**. 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 10 de enero de 2012, reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20090305669 del 2009-07-10; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 649 del 31 de julio de 2012, cuya publicación internacional corresponde a la **WO2011005907** del 2011-01-13.

2.2. La solicitud colombiana **12 2600** objeto de la presente oposición, se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de teriflunomida, la cual es usada en combinación con interferón beta-la o lb para tratar un paciente con esclerosis múltiple. El documento menciona que el uso de la teriflunomida para el tratamiento de RR-MS es ya conocido por el estado de la técnica.

2.3. 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: O'Connor P et al: **“A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses.”** NEUROLOGY, 28 MAR 2006, vol. 66, no. 6.
- D2: **EP1935416** publicada el 25 de junio de 2008.

2.4. Por su parte, el documento D1, describe un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado de teriflunomida, según el cual dicho

fármaco en dosis de 7 mg / día y 14 mg / día demostró ser eficaz en la reducción de lesiones de MRI y fue bien tolerada en pacientes con RR-MS; según dicho documento D1, los pacientes tratados con teriflunomida tuvieron significativamente menos lesiones T1, menos lesiones nuevas o ampliación de lesiones T2 por revisión y menos lesiones T2 nuevas.

2.5. El documento D2 por su parte describe el uso combinado de teriflunomida, su estereoisómero o sales del mismo administrado por vía oral, y otro fármaco conocido por ser eficaz para el tratamiento de la esclerosis múltiple, tal como interferón (IFN B -1 a, IFN B -1 b, IFNa-2), acetato de glatiramer, dexametasona, prednisona metilo, prednisona, metotrexato, azatioprina, cladribina, ciclofosfamida o ciclosporina, para el tratamiento de la esclerosis múltiple (MS). Así las cosas, teniendo en cuenta el conocimiento de que la teriflunomida para el tratamiento de la RR-MS es bien conocido, y a partir del documento D1 en combinación con D2, la presente solicitud no comprende ALTURA INVENTIVA, ya que adicionalmente la combinación mencionada no revela ningún resultado inesperado, comparada con el tratamiento revelado de teriflunomida en dosis de 7 mg / día y 14 mg/día.

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 en combinación con D2 carece evidentemente de ALTURA INVENTIVA.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana **12 2600** no puede pretender un monopolio por

patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.9. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA**. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*. A la fecha de prioridad, 10 de julio de 2009, teniendo en cuenta que el uso de la teriflunomida para el tratamiento de RR-MS es ya conocido en el estado de la técnica, a partir del documento D1 solo o en combinación con D2, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de teriflunomida, la cual es usada en combinación con interferón beta-la o lb para tratar un paciente con esclerosis múltiple, sin demostrar resultados inesperados al compararla con el tratamiento revelado de teriflunomida en dosis de 7 mg / día y 14 mg/día; sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.10. 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 uno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.11. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada **"USO DE LA COMBINACION DE TERIFLUNOMIDA E INTERFERON BETA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE"**, cuyo titular es **SANOFI AVENTIS U.S. LLC**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 649 del 31 de julio 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: O'Connor P et al: **"A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses."** NEUROLOGY, 28 MAR 2006, vol. 66, no. 6.
- D2: **EP1935416** publicada el 25 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:

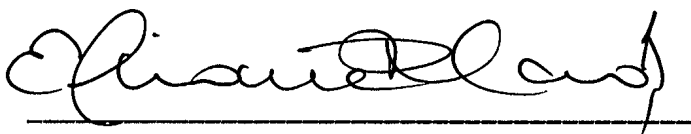
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: O'Connor P et al: "A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses." NEUROLOGY, 28 MAR 2006, vol. 66, no. 6.
- D2: **EP1935416** publicada el 25 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 Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

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

ANEXO 1

A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses

P. W. O'Connor, MD, D. Li, MD, M. S. Freedman, MD, A. Bar-Or, MD, G.P.A. Rice, MD, C. Confavreux, MD, D. W. Paty, MD†, J. A. Stewart, MSc, R. Scheyer, MD and on behalf of the Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group and the University of British Columbia MS/MRI Research Group*

ABSTRACT

Background: Teriflunomide, a dihydro-orotate dehydrogenase inhibitor, has immunomodulatory effects, including the ability to suppress experimental allergic encephalomyelitis. In this randomized, double-blind, placebo-controlled Phase II study, the authors examined the safety and efficacy of oral teriflunomide in multiple sclerosis (MS) with relapses.

Methods: Patients (n = 179) with relapsing–remitting MS (n = 157) or secondary progressive MS with relapses (n = 22) were randomized to receive placebo, teriflunomide 7 mg/day, or teriflunomide 14 mg/day for 36 weeks. MRI brain scans were performed every 6 weeks. The primary endpoint was the number of combined unique active lesions per MRI scan. Secondary endpoints included MRI-defined disease burden, relapse frequency, and disability increase.

Results: The median number of combined unique active lesions per scan was 0.5, 0.2, and 0.3 in the placebo, teriflunomide 7 mg/day ($p < 0.03$ vs placebo), and teriflunomide 14 mg/day ($p < 0.01$ vs placebo) groups during the 36-week double-blind treatment phase. Teriflunomide-treated patients also had significantly fewer T1 enhancing lesions per scan, new or enlarging T2 lesions per scan, and new T2 lesions. Patients receiving teriflunomide 14 mg/day had significantly reduced T2 disease burden. Teriflunomide treatment resulted in trends toward a lower annualized relapse rate and fewer relapsing patients (14 mg/day only) vs placebo. Significantly fewer patients receiving teriflunomide 14 mg/day vs placebo demonstrated disability increase. Treatment was well tolerated; numbers of adverse events and serious adverse events were similar in all treatment groups.

Conclusion: Oral teriflunomide was effective in reducing MRI lesions and was well tolerated in patients with relapsing multiple sclerosis.

NEUROLOGY 28 MAR 2006,
vol. 66, no. 6, 28 March 2006 (2006-03-28)
pages 894-900,

ANEXO 2



(11) **EP 1 935 416 A2**

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(43) Date of publication: **25.06.2008** Bulletin 2008/26 (51) Int Cl.: **A61K 31/165 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)**

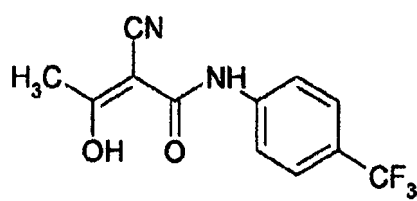
(21) Application number: **08004647.7**

(22) Date of filing: **04.04.2002**

(84) Designated Contracting States: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE TR Designated Extension States: AL LT LV MK RO SI (30) Priority: 02.10.2001 GB 0123571 05.04.2001 US 281685 P (62) Document number(s) of the earlier application(s) in accordance with Art. 76 EPC: 02763962.4 / 1 381 356 (71) Applicant: Aventis Pharmaceuticals Inc. Bridgewater, NJ 08807 (US)	(72) Inventor: The designation of the inventor has not yet been filed (74) Representative: Then, Johann Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patent- und Lizenzabteilung Industriepark Höchst Gebäude K 801 65926 Frankfurt am Main (DE) <u>Remarks:</u> This application was filed on 13-03-2008 as a divisional application to the application mentioned under INID code 62.
--	---

(54) **Use of (Z)-2-cyano-3-Hydroxy-but-2-enoic acid-(4'-trifluoromethylphenyl)-amide for treating multiple sclerosis**

(57) The invention relates to the use of compound of Formula I in treating patients for the symptoms of multiple sclerosis.



Formula I

:P 1 935 416 A2

EP 1 935 416 A2

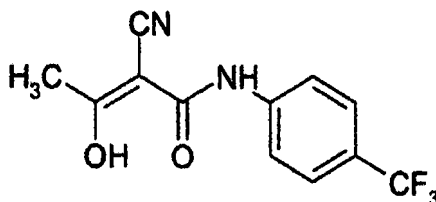
Description

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to methods of treating multiple sclerosis. In particular, the present invention relates to the treatment of multiple sclerosis with (Z)-2-cyano-3-hydroxy-but-2-enoic acid-(4'-trifluoromethylphenyl)-amide, commonly known as teriflunomide.

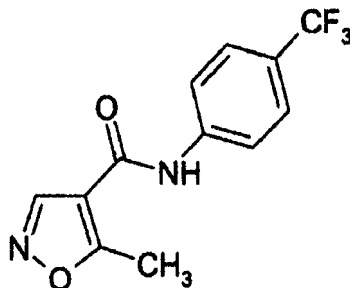
BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] (Z)-2-cyano-3-hydroxy-but-2-enoic acid-(4'-trifluoromethylphenyl)-amide (teriflunomide) has the structure illustrated in Formula I:



Formula I

[0003] It is an active metabolite of the disease-modifying, antirheumatic drug 5-methylisoxazole-4-carboxylic -(4-trifluoromethyl)-anilide commonly known as leflunomide, the structure of which is shown in Formula II. Leflunomide was first disclosed generically in U.S. Patent 4,087,535, issued on May 2, 1978 and specifically in U.S. Patent 4,284,786, issued on August 18, 1981, wherein it was disclosed that the compound could be used for the treatment of multiple sclerosis. The aforementioned patents are both incorporated herein by reference.



Formula II

[0004] (Z)-2-cyano-3-hydroxy-but-2-enoic acid-(4'-trifluoromethylphenyl)-amide (teriflunomide, Formula I) use in treating chronic graft-versus-host disease has been disclosed in U.S. Patent 4,965,278 issued on October 23, 1990, incorporated herein by reference. U.S. Patent 5,459,163 issued on October 21, 1997 and U.S. Patent 5,679,709 issued on October 21, 1997 disclose compositions useful for treating autoimmune diseases in particular lupus erythematosus. Both of the aforementioned patents are incorporated herein by reference. Teriflunomide has been shown to produce antiproliferative effects on a wide variety of immune cells and cell lines (Cherwinski H. M., et al., J Pharmacol. Exp. Ther. 1995;272:460-8; Prkash A., et al., Drugs 1999;58(6):1137-66; Bartlett R. R. et al., Agent Action 1991;32(1-2):10-21). Additionally, it inhibits the enzyme dihydrooate dehydrogenase, an enzyme essential for the synthesis of pyrimidines

(Bruneau J-M, et al., Blochem. J. 1998; 36:299-303).

[0005] Multiple sclerosis (MS) is a debilitating, inflammatory, neurological illness characterized by demyelination of the central nervous system. The disease primarily affects young adults with a higher incidence in females. Symptoms of the disease include fatigue, numbness, tremor, tingling, dysesthesias, visual disturbances, dizziness, cognitive impairment, urologic dysfunction, decreased mobility, and depression. Four types classify the clinical patterns of the disease: relapsing-remitting, secondary progressive, primary-progressive and progressive-relapsing (S.L. Hauser and D.E. Goodkin, Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases in Harrison's Principles of Internal Medicine 14th Edition, vol. 2, Mc Graw-Hill, 1998, pp. 2409-2419).

[0006] The exact etiology of MS is unknown; however, it is strongly suspected that the demyelination characteristic of the disease is the result of an autoimmune response perhaps triggered by an environmental insult, e.g. a viral infection. Specifically, it is hypothesized that MS is caused by a T-cell-mediated, autoimmune inflammatory reaction. The autoimmune basis is strongly supported by the fact that antibodies specific to myelin basic protein (MBP) have been found in the serum and cerebrospinal fluid of MS patients and these antibodies along with T-cells that are reactive to MBP and other myelin proteolipids increase with disease activity. Furthermore, at the cellular level it is speculated that T-cell proliferation and other cellular events, such as activation of B cells and macrophages and secretion of cytokines accompanied by a breakdown of the blood-brain barrier can cause destruction of myelin and oligodendrocytes. (R.A. Adams, M.V. Victor and A.H. Ropper eds, Principles of Neurology, Mc Graw-Hill, New York, 1997, pp.903-921). Progressive MS (primary and secondary may be based on a neurodegenerative process occurring with demyelination).

[0007] At the present time there is no cure for MS. Current therapies are aimed at alleviating the symptoms of the disease and arresting its progress, as much as possible. Depending upon the type, drug treatment usually entails the use of disease-modifying agents such as the interferons (interferon beta 1-a, beta 1-b and alpha 2), glatiramer acetate or corticosteroids such as methylprednisolone and prednisone. Also, chemotherapeutic agents such as methotrexate, azathioprine, cladribine cyclophosphamide and cyclosporine have been used. All of the above treatments have side-effect liabilities, little or no effect on fatigue and depression, limited effects on relapse rates and on ability to prevent exacerbation of the disease. Treatment with interferons may also induce the production of neutralizing antibodies, which may ultimately decrease the efficacy of this therapy. Therefore, there still exists a strong need for new drugs, which can be used alone or in combination with other drugs to combat the progression and symptoms of MS.

SUMMARY OF THE PRESENT INVENTION

[0008] The present invention is a method of treating multiple sclerosis in patients by administering a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in a therapeutically effective amount to treat the disease. The present invention also comprises a method of treating multiple sclerosis in patients by administering a combination of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with another compound known to be effective for the treatment of multiple sclerosis in therapeutically effective amounts to treat the disease.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0009] Terms used herein have the meanings defined in this specification.

a) "Pharmaceutically acceptable salts" means either an acid addition salt or a basic addition salt, whichever is possible to make with the compounds of the present invention.

"Pharmaceutically acceptable acid addition salt" is any non-toxic organic or inorganic acid addition salt of the base compounds represented by Formula I. Illustrative inorganic acids which form suitable salts include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric and phosphoric acid and acid metal salts such as sodium monohydrogen orthophosphate and potassium hydrogen sulfate. Illustrative organic acids which form suitable salts include the mono-, di- and tri-carboxylic acids. Illustrative of such acids are, for example, acetic, glycolic, lactic, pyruvic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, malic, tartaric, citric, ascorbic, maleic, hydroxymaleic, benzoic, hydroxybenzoic, phenylacetic, cinnamic, salicylic, 2-phenoxybenzoic, p-toluenesulfonic acid and sulfonic acids such as methanesulfonic acid and 2-hydroxyethanesulfonic acid. Either the mono- or di-acid salts can be formed, and such salts can exist in either a hydrated or substantially anhydrous form. In general, the acid addition salts of these compounds are more soluble in water and various hydrophilic organic solvents and which in comparison to their free base forms, generally demonstrate higher melting points.

"Pharmaceutically acceptable basic addition salts" means non-toxic organic or inorganic basic addition salts of the compounds of Formula I. Examples are alkali metal or alkaline-earth metal hydroxides such as sodium, potassium, calcium, magnesium or barium hydroxides; ammonia, and aliphatic, alicyclic, or aromatic organic amines such as methylamine, trimethylamine and picoline. The selection of the appropriate salt may be important so that the ester is not hydrolyzed. The selection criteria for the appropriate salt will be known to one skilled in the art.

EP 1 935 416 A2

b) "Patient" means a warm blooded animal, such as for example rat, mice, dogs, cats, guinea pigs, and primates such as humans.

c) "Treat" or "treating" means any treatment, including, but not limited to, alleviating symptoms, eliminating the causation of the symptoms either on a temporary or permanent basis, or preventing or slowing the appearance of symptoms and progression of the named disorder or condition.

d) "Therapeutically effective amount" means an amount of the compound, which is effective in treating the named disorder or condition.

e) "Pharmaceutically acceptable carrier" is a non-toxic solvent, dispersant, excipient, adjuvant or other material which is mixed with the compound of the present invention in order to permit the formation of a pharmaceutical composition, i.e., a dosage form capable of administration to the patient. One example of such a carrier is pharmaceutically acceptable oil typically used for parenteral administration.

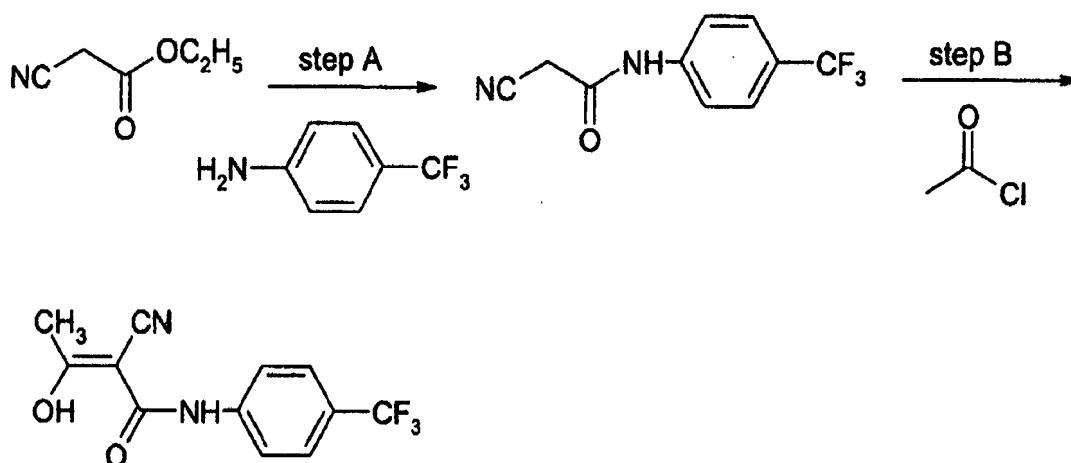
f) "Stereoisomers" is a general term for all isomers of the individual molecules that differ only in the orientation of their atoms in space. It includes mirror image isomers (enantiomers), geometric (cis/trans) isomers, and isomers of compounds with more than one chiral center that are not mirror images of one another (diastereoisomers).

g) "Leflunomide" is the generic name for 5-methylisoxazole-4-carboxylic-(4-trifluoromethyl)-anilide.

h) "Teriflunomide" is the generic name for (Z)-2-cyano-3-hydroxy-but-2-enoic acid-(4'-trifluoromethylphenyl)-amide.

[0010] The synthesis of the compound of Formula 1 has been disclosed, and is accomplished by methods that are well known to those skilled in the art. For example, US Patent 5,504,084, issued on April 2, 1996, and US Patent 5,990,141, issued on November 23, 1999 disclose methods of synthesis. The aforementioned patents are incorporated herein by reference. One synthesis as disclosed in US Patent 5,990,141 is illustrated in Scheme 1.

Scheme 1



Formula I

[0011] In Scheme 1, step A commercially available cyanoacetic acid ethyl ester is reacted with commercially available 4-trifluoromethylaniline neat at elevated temperature to give cyanoacet-(4-trifluoromethyl)anilide. In step B, the product from step A is dissolved in tetrahydrofuran and reacted with NaH in acetonitrile followed by reaction with acetyl chloride to produce the compound of Formula I.

[0012] One method of showing the utility of the present compound as a pharmaceutical that may be useful for the treatment of various conditions associated with MS is its ability to inhibit effects of experimental allergic encephalomyelitis in laboratory animals.

[0013] Experimental allergic encephalomyelitis (EAE) is an animal model for MS, which entails inducing a T-cell-mediated autoimmune disease against myelin basic protein in certain susceptible mammalian species. The EAE model is an appropriate method for studying the inflammation of the brain and spinal cord associated with MS (see Bolton, C. Mult. Scler. 1995;1(3);143-9).

5 [0014] In treating a patient afflicted with a condition described above, a compound of Formula (I) can be administered in any form or mode which makes the compound bioavailable in therapeutically effective amounts, including orally, sublingually, buccally, subcutaneously, intramuscularly, intravenously, transdermally, intranasally, rectally, topically, and the like. One skilled in the art of preparing formulations can determine the proper form and mode of administration depending upon the particular characteristics of the compound selected for the condition or disease to be treated, the stage of the disease, the condition of the patient and other relevant circumstances. For example, see Remington's
10 Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990), incorporated herein by reference.

[0015] The compound of the present invention may be administered orally, for example, in the form of tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, solutions, syrups, wafers, chewing gums and the like and may contain one or more of the following adjuvants: binders such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; excipients such as starch or lactose, disintegrating agents such as alginic acid, Primogel, corn starch and the like; lubricants such as magnesium stearate or Sterotex; glidants such as colloidal silicon dioxide; and sweetening agents such as sucrose or saccharin
15 may be added or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate or orange flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as polyethylene glycol or a fatty oil. Other dosage unit forms may contain other various materials, which modify the physical form of the dosage unit, for example, as coatings. Thus, tablets or pills may be coated with sugar, shellac, or other enteric coating agents. A syrup may contain, in addition to the present compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors.

[0016] The compound of Formula I of this invention may also be administered topically, and when done so the carrier may suitably comprise a solution, ointment or gel base. The base, for example, may comprise one or more of petrolatum, lanolin, polyethylene glycols, bee wax, mineral oil, diluents such as water and alcohol, and emulsifiers and stabilizers.
25

[0017] The solutions or suspensions may also include one or more of the following adjuvants: sterile diluents such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl paraben; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylene diaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents
30 for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. The parenteral preparation can be enclosed in ampules, disposable syringes or multiple dose vials.

[0018] The dosage range at which the compound of Formula I exhibits its ability to act therapeutically can vary depending upon its severity, the patient, the formulation, other underlying disease states that the patient is suffering from, and other medications that may be concurrently administered to the patient. Generally, the compound of Formula I will exhibit their therapeutic activities at dosages of between about 0.001 mg/kg of patient body weight/day to about 100 mg/kg of patient body weight/day.
35

[0019] All cites to publications and patents herein are hereby incorporated by reference.

DESCRIPTION OF THE DRAWING

40 [0020]

Figure 1 shows the effect of teriflunomide on symptoms in the Rat Experimental Allergic Encephalomyelitis (EAE) at 3 different doses when administered orally (p.o.) as compared to vehicle and dexamethasone.
45

[0021] The following example is being presented to further illustrate the invention. However, it should not be construed as limiting the invention in any manner.

Example: Rat Experimental Allergic Encephalomyelitis (Rat EAE)

50 [0022] Experimental allergic encephalomyelitis (EAE) is a T-cell-mediated autoimmune disease of the nervous system that develops in susceptible animals following sensitization with either whole spinal cord homogenate or a component (myelin basic protein). The EAE rodent model is an appropriate tool for studying the inflammation of the brain and spinal cord observed in MS patients. In rodents, injection of whole spinal cord or spinal cord components such as myelin basic protein induces an autoimmune response based on the activation of T-lymphocytes. Clinical disease typically becomes
55 manifest around day 8-10 after inoculation, observed as a broad spectrum of behavioral anomalies ranging from mild gait disturbances and tail atony to complete paralysis and death. Weight loss typically occurs. In animals that survive, spontaneous recovery occurs, accompanied by variable recovery of most motor function. Depending on the species,

EP 1 935 416 A2

allergen, and methodology used, animals tested by the EAE model may experience a single (acute EAE) or several (chronic relapsing EAE) attacks. Several treatment paradigms may be used: the drug or treatment of choice may be administered before immunization, during the nonsymptomatic period or during the clinical disease.

5 Animals:

[0023] Female Lewis rats, 160-220g (Charles River)

10 Antigen:

[0024] Whole Guinea Pig spinal cord (Harlan Biosciences).
Complete Freund's adjuvant H37 Ra [1 mg/ml Mycobacterium Tuberculosis H37 Ra] (Difco).

15 Additional antigen:

[0025] Mycobacterium Tuberculosis (Difco).
Bordetella Pertussis [Heat Killed] (Difco).

20 Antigen preparation: (for approximately 720 animals)

[0026]

- 1. Weigh 5 grams of frozen guinea pig spinal cord.
- 2. Add 5g spinal cord to 5ml 0.9% saline (1g/ml) in a round bottom centrifuge tube
- 25 3. Homogenize on ice with the Tissue-tech until the tissue is completely disrupted (approximately 5 minutes).
- 4. Add 10 ml Complete Freund's adjuvant H37 Ra supplemented with 200 mg Mycobacterium Tuberculosis (20 mg / ml Complete Freund's adjuvant H37 Ra).
- 5. Extract homogenate / adjuvant from tube by sucking it into a 10 ml syringe fitted with an 18 gauge emulsifying needle.
- 30 6. Emulsify between two 30 ml glass syringes until it becomes difficult to continue passing the material through the needle. (Approximately 5 minutes (there must be no separation between the oil phase and the aqueous phase)).
- 7. Use immediately or keep on ice until needed (not more than 30 min) (do not freeze).

35 Protocol

[0027]

- 1. Female Lewis rats (Charles River) are given free access to food and water and should be acclimated a minimum of 3 days before use in experiments.
- 40 2. Rats weighing 160 and 220 grams are initially induced with 5% isoflurane (Aerrane, Fort Dodge), 30% O₂, 70% N₂O for 2-5 minutes.
- 3. The rat is then placed onto a circulating water heating blanket (Gaymar) (dorsal surface up) and into the nose cone for spontaneous respiration of anesthetic gases. The isoflurane is reduced to 2%.
- 45 4. Two subcutaneous injections (0.1 ml each) of either antigen or normal saline are made into ventral surface of the hind paws.
- 5. The animals are removed from the nose cone, weighed and numbered.
- 6. The rats are allowed to awake from anesthesia and are placed into individual cages.
- 7. The animals are observed daily for signs of EAE induction (see criteria below)

- 50 STAGE:0 NORMAL
- STAGE 1 Abnormal gate and tail atony
- STAGE 2 Mild but definite weakness of one or both hind legs
- STAGE: 3 Severe weakness of one or both hind legs or mild ataxia
- STAGE: 4 Severe paraparesis and minimal hind leg movement
- 55 STAGE: 5 No hind leg movement and paraplegia
- STAGE: 6 Moribund state with no spontaneous movement and impaired respiration.
- Increasing degree of front leg involvement and urinary and fecal incontinence may also occur
- STAGE:7 DEATH

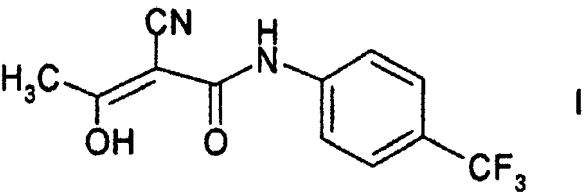
EP 1 935 416 A2

[0028] Treatment was begun on day 10 after immunization. Since the disease symptoms in this model typically appear 10-11 days after inoculation, this time point may be considered to represent the initial phase of an acute episode of MS. It is judged that this delay of the start of treatment mimics the clinical situation more closely than the traditionally used protocols where drugs are administered at the time of, or even before, inoculation (Teitelbaum D. et al., Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3842-3847 and Brod S. A., et al., Ann Neurol 2000; 47: 127-131)

[0029] The effect of teriflunomide on symptoms of EAE in rat at various doses is illustrated in Figure 1. Dexamethasone is included in the figure for comparison.

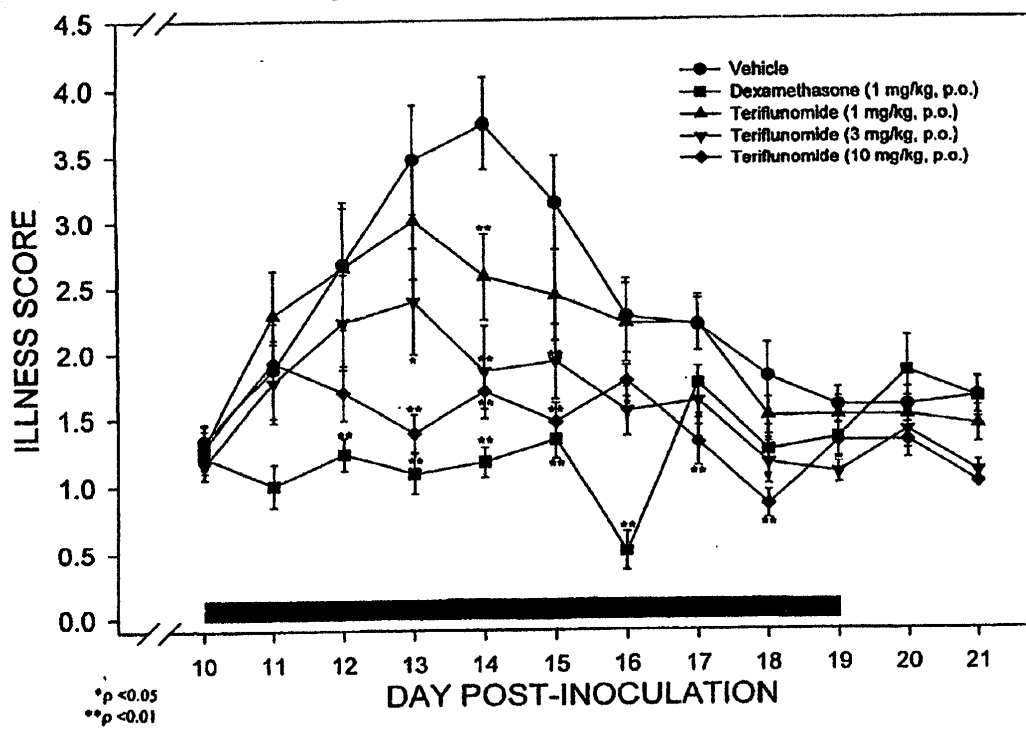
Claims

1. A compound of formula I



its stereoisomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
for use in treating multiple sclerosis,
wherein said compound of formula I is administered orally,
in combination with another compound known to be effective for the treatment of multiple sclerosis selected from the group consisting of interferon beta 1-a, interferon beta 1-b, interferon alpha 2, glatiramer acetate, dexamethasone, methyl prednisone, prednisone, methotrexate, azathioprine, cladribine, cyclophosphamide and cyclosporine.

FIG. 1 **Effect of Teriflunomide on Symptoms of EAE in Rat**



EP 1 935 416 A2

REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- US 4087535 A [0003]
- US 4284786 A [0003]
- US 4965276 A [0004]
- US 5459163 A [0004]
- US 5679709 A [0004]
- US 5504084 A [0010]
- US 5990141 A [0010] [0010]

Non-patent literature cited in the description

- **CHERWINSKI H. M. et al.** *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, vol. 272, 460-8 [0004]
- **PRKASH A. et al.** *Drugs*, 1999, vol. 58 (6), 1137-66 [0004]
- **BARTLETT R. R. et al.** *Agent Action*, 1991, vol. 32 (1-2), 10-21 [0004]
- **BRUNEAU J-M et al.** *Biochem. J.*, 1998, vol. 36, 299-303 [0004]
- Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases. **S.L. HAUSER ; D.E. GOODKIN.** Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw-Hill, 1998, vol. 2, 2409-2419 [0005]
- Principles of Neurology. Mc Graw-Hill, 1997, 903-921 [0006]
- **BOLTON. C.** *Mult. Scler.*, 1995, vol. 1 (3), 143-9 [0013]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co, 1990 [0014]
- **TEITELBAUM D. et al.** *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, vol. 96, 3842-3847 [0028]
- **BROD S. A. et al.** *Ann Neurol*, 2000, vol. 47, 127-131 [0028]

PODER ESPECIAL

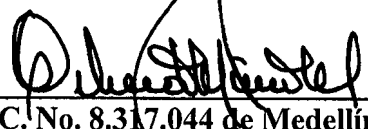
Yo, **ORLANDO MUÑOZ MARTINEZ**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Bogotá (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** sociedad legalmente constituida y domiciliada 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. **12 002.600**, titulada **“USO DE LA COMBINACIÓN DE TERIFLUNOMIDA E INTERFERON BETA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE”**, cuyo titular es **SANOFI AVENTIS U.S. LLC**, publicada en la gaceta No. 649 del 31 de julio 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.

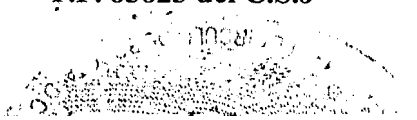
Dado y Firmado en Bogotá (Colombia) a los 03 días del mes de octubre de 2012..

LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.


C.C. No. 8.317.044 de Medellín
NIT: 860.000.760-1
Representante Legal

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,

quien exhibió la C.C. **031704 U**

Expedida en **Medellin** y

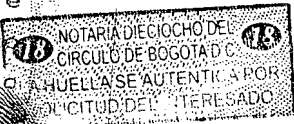
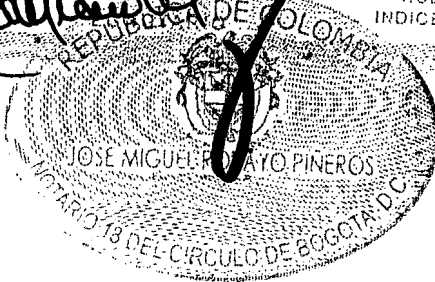
declaró que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

03 OCT 2012

BOGOTÁ, D.C.

FIRMA

HUELLA DEL INDICE DERECHO



[Handwritten signature]



01



* 1 2 2 0 6 0 5 4 9 *



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

7 DE SEPTIEMBRE DE 2012 HORA 10:15:21

R035802403

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 NUMERO 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 NORTE

7 DE SEPTIEMBRE DE 2012 HORA 10:15:21

R035802403

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 PRÉSTAMOS. 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 CONDUCTENTES 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 AQUEL.

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

* 1 2 2 0 6 0 5 5 1 *



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

7 DE SEPTIEMBRE DE 2012 HORA 10:15:21

R035802403

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 CONDUCTANTES 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 BOGOTA, EN SU CALIDAD DE GERENTE DE LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL AISCOLGA VICTORIA PRIETO ZAMORA, IDENTIFICADA CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 52.780.303 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 ARBITROS 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 CONDUCENTES 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:

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,



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

7 DE SEPTIEMBRE DE 2012 HORA 10:15:21

R035802403

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

Maurice S.

