



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ USO DE LA COMBINACION DE TERIFLUNOMIDA E INTERFERON

BETA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI-AVENTIS U.S. LLC

DOMICILIO _____ BRIDGEWATER, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

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

22. BOGOTÁ, D. C., _____



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-002600- -00000-0000

Fecha: 2012-01-10 09:57:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

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: **SANOFI-AVENTIS U.S. LLC**
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América.

Dirección: 55 Corporate Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807
Esatdos Unidos de América

Domicilio: Bridgewater,
New Jersey,
Esatdos Unidos de America.

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. **William BYRNES**
c/o Sanofi-Aventis U.S.,
1041 Route 202-206,
Mail Code: BWD-303A,
Bridgewater,
New Jersey 08807
Estados Unidos de América

3. **Gerald FRANGIN**
c/o Sanofi-Aventis,
174 avenue de France,
F-75014 Paris,
Francia

2. **Patrice DOUILLET**
c/o Sanofi-Aventis,
174 avenue de France,
F-75014 Paris,
Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/041274

Fecha: 08 de julio de 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/005907 A1

Fecha: 13 de enero de 2011

6

Título (54)

USO DE LA COMBINACIÓN DE TERIFLUNOMIDA E INTERFERÓN BETA PARA EL
TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/165

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	10 de julio de 2009	09305669.5
	US	14 de julio de 2009	61/225,342
	US	14 de diciembre de 2009	61/286,148
	US	03 de junio de 2010	61/350,957

9

Comprobante de pago No.: 12-000094 Fecha: 02 de enero de 2012

Comprobante de pago No.: 12-000245 Fecha: 02 de enero de 2012

Comprobante de pago No.: 12-000332 Fecha: 02 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 9 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$270.000.oo.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poder, si fuere el caso de SANOFI-AVENTIS U.S. LLC.

☒

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 2011/005907 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

☐

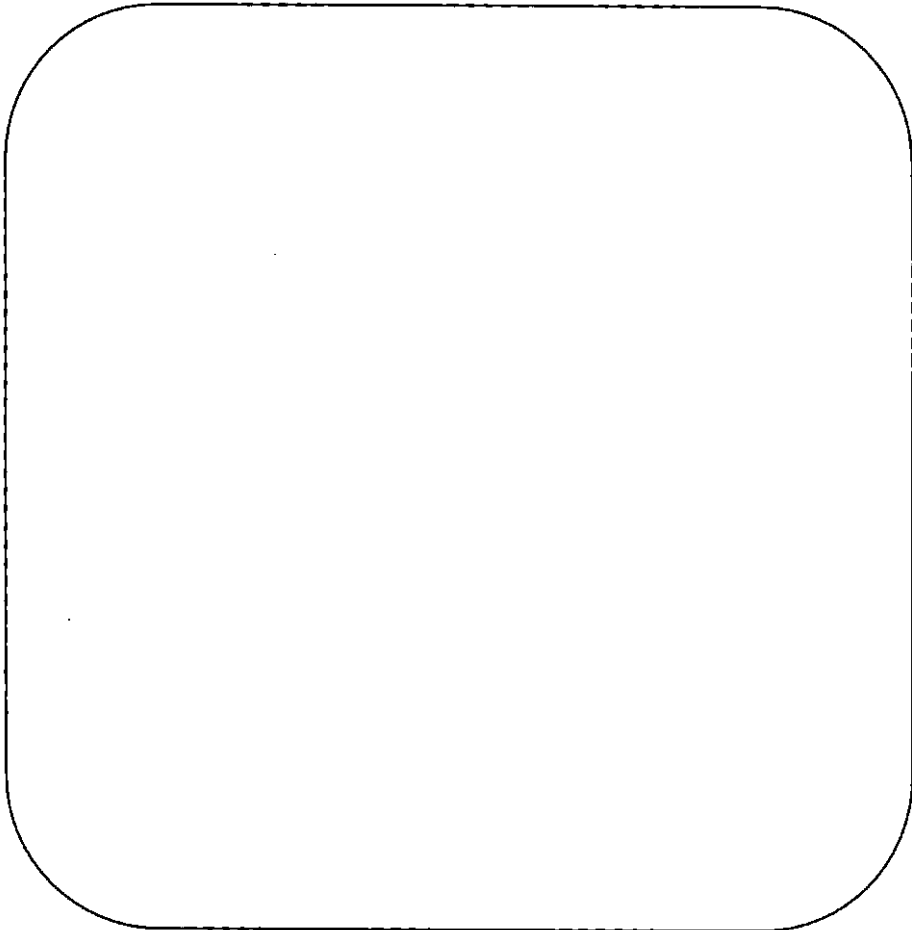
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2011/005907 A1

Descripción:

Páginas 25 en español

Reivindicaciones: Número 19

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

16180
2539

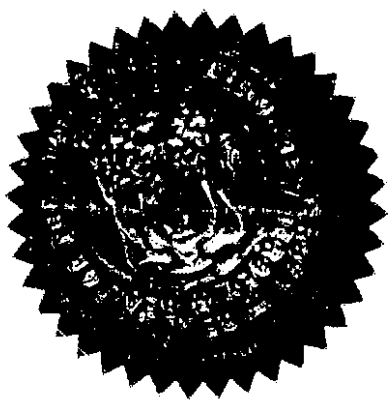
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

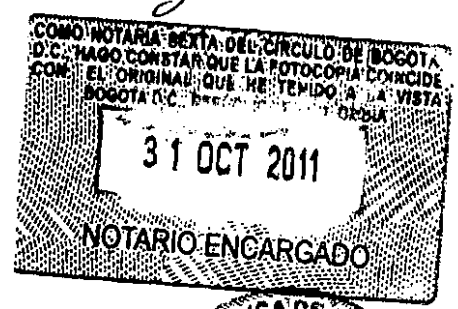
- 1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
- 2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
TINA M WISBESKI
- 3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
TINA M WISBESKI, NOTARY

CERTIFIED

- 5. AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6. THE 5TH DAY OF MARCH 2007
- 7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
- 8. NO. A284989
- 9. SEAL/STAMP:
- 10. SIGNATURE



Bradley Abelow



REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

SANOFLAVENTIS U.S. LLC

domiciliado (s) en/of 300 Somerset Corporate Boulevard

Bridgewater, New Jersey 08807

United States of America

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante 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 y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; 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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary or another Public Officer, or Consul General; and in case of impediment, the appropriate certificate shall be filed. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate representative ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate representative, and the mere fact for its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition,

7

consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

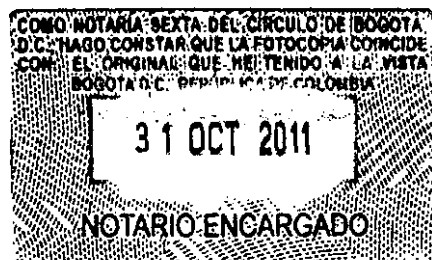
Dado y firmado hoy/Given and signed this 27 Day of February 2007

en/in Bridgewater, New Jersey United States of America

por/by Andrea Q. Ryan, Attorney-in-Fact

Firma/Signature

Andrea Q. Ryan



NOTARIAL CERTIFICATE
(Corporation)

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

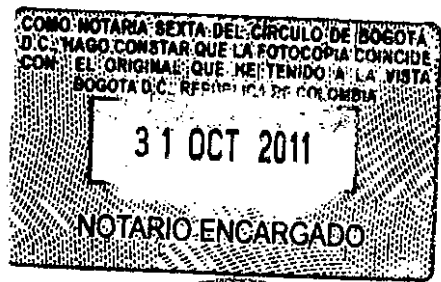
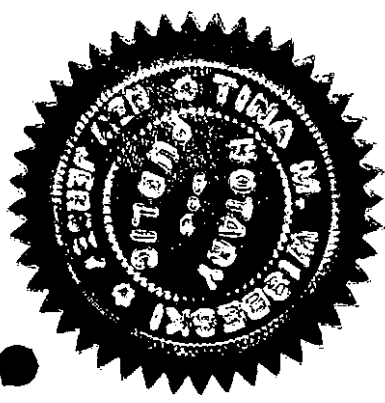
On this 27th day of February, 2007, personally appeared before me, **Andrea Q. Ryan**, **Attorney-in-Fact**, known or identified to me to be the individual described in and who executed the foregoing document, **Power of Attorney**, and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed by authority of the said Corporation incorporated under the laws of the State of Delaware, United States of America.

I further certify that said authority, dated **July 26, 2006**, is based on a **Unanimous Written Consent of the Board of Managers**, which I have seen, appointing the said individual Assistant Secretary with full power to sign the foregoing document on behalf of the said Corporation and that the purposes for which said document is granted are within the scope of the objects or activities of said Corporation,

SEAL


Notary Public

Tina M. Wisbeski
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires August 5, 2009



TRADUCCIÓN OFICIAL 114/2007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **SANOFI AVENTIS U.S. LLC**, EMPRESA DOMICILIADA EN 300 SOMERSET CORPORATE BOULEVARD, BRIDGEWATER, NEW JERSEY 08807, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 27 DE FEBRERO DE 2007 EN BRIDGEWATER, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, POR ANDREA Q. RYAN, APODERADO FIRMADO: (ILEGIBLE)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

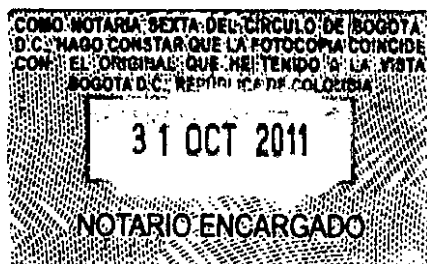
(SOCIEDAD)

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

ESTADO DE NUEVA JERSEY

CONDADO DE SOMERSET

DECLARACIÓN JURADA



Hoy 27 de febrero de 2007, compareció personalmente ante mí, ANDREA Q. RYAN, apoderado, conocido o quien se identificó ante mí como la persona descrita y quien firmó el documento precedente, poder, y reconoció el mismo como un acto de libre albedrío para los usos y objetivos allí expresados, mediante autorización de dicha sociedad, constituida de acuerdo con las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Además certifico que dicha autorización, de fecha 26 de julio de 2006, se basa en el consentimiento unánime de la junta de gerentes, que he visto, y designó a dicho secretario asistente con plenos poderes para firmar el documento precedente a nombre de dicha empresa y que los objetivos para los cuales se otorga dicho documento están dentro del alcance del objeto social o actividades de dicha sociedad.

FIRMADO: TINA M. WISBESKI.

10
SELLO: NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE NUEVA JERSEY, MI CARGO VENCE EL
DE AGOSTO DE 2009.

APOSTILLA

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

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Este documento público

2. ha sido firmado por TINA M WISBESKI

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY

4. y lleva el sello/estampilla de TINA M. WISBESKI, NOTARIO

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey

6. el 5 de marzo de 2007

7. por: Bradley Abelow, tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado número A284989

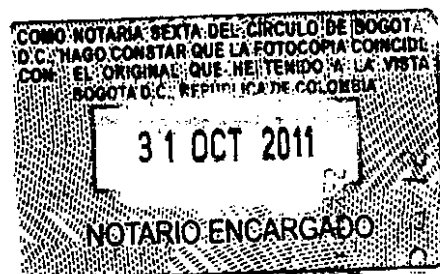
9. Sello: (ILEGIBLE)

10. Firma: BRADLEY ABELAI

COLO- 15896-841-006-4

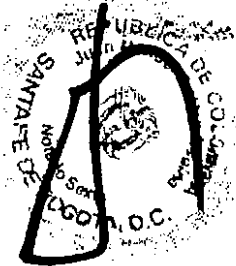
WPCL002G ID 8837

Bogotá, 16 de mayo de 2007.



Edmundo Calado
Eduardo Calado
Eduardo Calado
Eduardo Calado
Eduardo Calado
Eduardo Calado

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANT
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA
[Signature]
COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA. 17 MAY 2007



NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
MAY 17 P 12:15
BOM
DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
31 OCT 2011
ENCARGADO

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

8529
Eduardo
FIRMA APARECE
FRENTE DE SEME
JACIONES INDIC



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : SANOFI-AVENTIS U.S. LLC

Poder conferido el : 27/02/2007

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

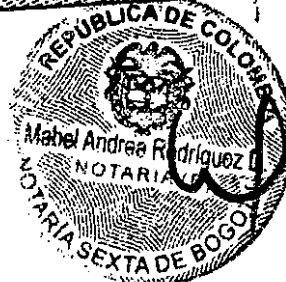
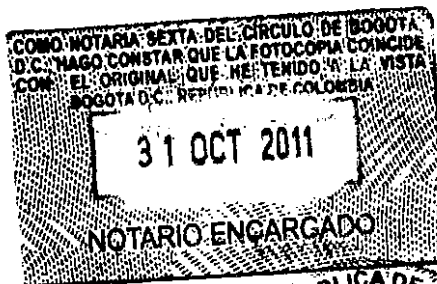
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

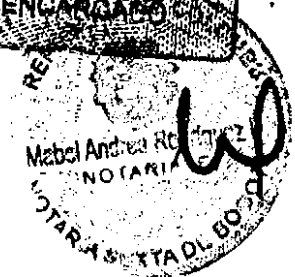
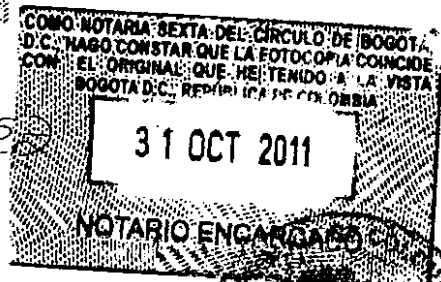
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **21 OCT. 2009**
 Ante M^{ra} **MARÍA FERNANDA CASAS COLL**,
 NOTARIA SEXTA (E) DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ D.C.
 Compareció (eron) *[Firma]*
[Firma]
[Firma]
 Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
0380797831929
31 OCT 2011
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firmó esta diligencia

Guillermo Fuenmayor
Leida Clemencia Sobrera



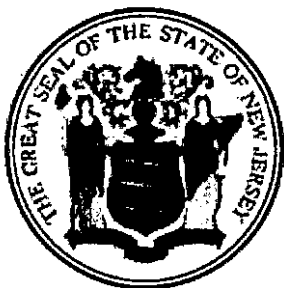
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
NANCY J INGRAM
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
NANCY J INGRAM, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 1ST DAY OF NOVEMBER 2011
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A440678
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Handwritten signature of Andrew P. Sidamon-Eristoff.

Certificate Number: 122006621

Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

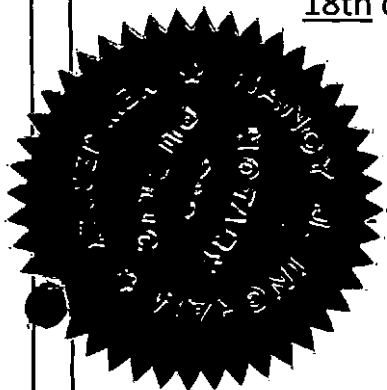
NOTARIAL TRUE COPY

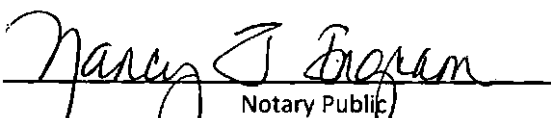
I, Tina M. Wisbeski, do hereby swear or affirm and verify that the annexed document(s) are TRUE COPIES of the original document(s) which I have compared.


Signature

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

Subscribed and sworn to before me at Bridgewater, New Jersey, this
18th day of October, 2011.




Notary Public
Nancy J. Ingram
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires August 2, 2014

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **SANOFI-AVENTIS U.S. LLC** (Assignee), 55 Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807, and its successors, assigns and legal representatives, my/our entire and exclusive right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to this US application therefore, assigned Attorney Docket No. **US2009/074 US PSP2**, and entitled

USE OF THE COMBINATION OF TERIFLUNOMIDE AND INTERFERON BETA FOR TREATING MULTIPLE SCLEROSIS

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

Provisional Application No. **61/350,957**; Filed: **June 3, 2010**;

Provisional Application No. **61/286,148**; Filed: **December 14, 2009**;

Provisional Application No. **61/225,342**; Filed: **July 14, 2009**;

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on said United States application, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including, without limitation, continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said United States application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, reexaminations, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same; and I/we hereby authorize and request the USPTO and any foreign patent authority or office whose duty it is to issue patents on applications or priorities as described above, to issue all Letters Patent for this invention to Assignee, its successors and assigns, in accordance with the terms of this Assignment.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, testify in any legal proceeding, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing, maintaining, and enforcing patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any

encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed and that I/we will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

Signed at Malvern, PA USA on this 17 day of June, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: 
Inventor's Name: William Byrnes
Mailing Address: Bridgewater, New Jersey

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: Patrice Douillet
Mailing Address: Paris, France

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2010.
(City, State and Nation)

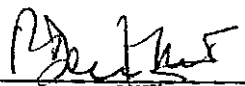
Signature: _____
Inventor's Name: Gerald Frangin
Mailing Address: Paris, France

encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed and that I/we will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

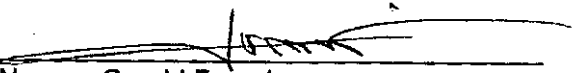
Signed at _____ on this _____ day of _____, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: William Byrnes
Mailing Address: Bridgewater, New Jersey

Signed at Bridgewater on this 27 day of July, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: 
Inventor's Name: Patrice Douillet
Mailing Address: Paris, France

Signed at Paris on this 12th day of August, 2010.
(City, State and Nation)

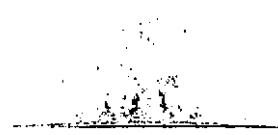
Signature: 
Inventor's Name: Gerald Frangin
Mailing Address: Paris, France

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received and intending to be legally bound, we, **SANOFI-AVENTIS**, 174 Avenue de France, Paris 75013, France, (Assignee), sell, assign and transfer to **SANOFI-AVENTIS U.S. LLC**, of 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, United States of America, (Assignor), and its successors, assigns and legal representatives, my/our entire and exclusive right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to this EP application therefore, assigned Attorney Docket Number US2009/074 EP EPA and (if filed prior to the execution hereof) filed on July 10, 2009, as Serial Number 09305669.5, entitled

**USE OF THE COMBINATION OF TERIFLUNOMIDE AND INTERFERON BETA FOR
TREATING MULTIPLE SCLEROSIS**

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on said priority applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including, without limitation, continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of the above applications, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, reexaminations, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same; and I/we hereby authorize and request the USPTO and any foreign patent authority or office whose duty it is to issue patents on applications or priorities as described above, to issue all Letters Patent for this invention to Assignee, its successors and assigns, in accordance with the terms of this Assignment.



I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, testify in any legal proceeding, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing, maintaining, and enforcing patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed and that I/we will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

Signed at Bridgewater, NJ on this 13 day of September, 2010.

SANOFI-AVENTIS

By: Andrea Q. Ryan
Andrea Q. Ryan
Authorized Signatory

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **SANOFI-AVENTIS** (Assignee), 174 Avenue de France, Paris, France 75013, and its successors, assigns and legal representatives, my/our entire and exclusive right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to this US application therefore, assigned Attorney Docket No. **US2009/074 EP EPA**, and entitled

USE OF THE COMBINATION OF TERIFLUNOMIDE AND INTERFERON BETA FOR TREATING MULTIPLE SCLEROSIS

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

European Application No. **09305669.5**; Filed: **July 10, 2009**;

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on said United States application, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including, without limitation, continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said United States application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, reexaminations, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same; and I/we hereby authorize and request the USPTO and any foreign patent authority or office whose duty it is to issue patents on applications or priorities as described above, to issue all Letters Patent for this invention to Assignee, its successors and assigns, in accordance with the terms of this Assignment.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, testify in any legal proceeding, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing, maintaining, and enforcing patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed and that I/we will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

Signed at Melvern, PA USA on this 17 day of June, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: 
Inventor's Name: William Byrnes
Mailing Address: Bridgewater, New Jersey

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: Patrice Douillet
Mailing Address: Paris, France

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: Gerald Frangin
Mailing Address: Paris, France

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: William Byrnes
Mailing Address: Bridgewater, New Jersey

Signed at Paris, France on this 27 day of July, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: 
Inventor's Name: Patrice Douillet
Mailing Address: Paris, France

Signed at Paris, France on this 12th day of August, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: 
Inventor's Name: Gerald Frangin
Mailing Address: Paris, France

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 15548/2011 AL IDIOMA ESPAÑOL DE UN TEXTO ESCRITO EN INGLES, 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.

APOSTILLA
(CONVENCIÓN DE LA HAYA DE OCTUBRE 5, 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
NANCY J INGRAM
3. QUE ACTÚA EN CALIDAD DE:
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
NANCY J INGRAM, NOTARIA
- CERTIFICA
5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL DÍA 1 DE NOVIEMBRE DE 2011
7. POR: Andrew P Sidamon-Eristoff,
Tesorero Del Estado
8. NO. A440678
9. SELLO/TIMBRE
(Aparece sello EL GRAN SELLO DEL
ESTADO DE NEW JERSEY)
10. FIRMA
(Aparece firma)

Número de certificado: 122006621

Verifique este certificado en

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

COPIA FIEL NOTARIAL

Yo, Tina M. Wibeski, por la presente ratifico o juro y doy fe que los documentos adjuntos son COPIAS FIELES de los documentos originales que he comparado.

(Aparece firma)

Firma

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)
ESTADO DE NEW JERSEY) ss.
CONDADO DE SOMERSET)

Suscrito y jurado ante mí en Bridgewater, New Jersey, el 18 de octubre, 2011.

(Aparece firma)

Notario Público

NANCY J INGRAM

Notario Público, Estado de New Jersey

Mi comisión expira agosto 2, 2014

Aparece sello adhesivo

Sanofi Ref. US2009/074 CO PCT

Sergio Eleuterio Latorre Mendoza
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

Sanofi Aventis Ref. No. US2009/074 US PSP2

CESIÓN Y CONTRATO

Por el valor recibido y con la intención de estar legalmente obligado, Yo/ Nosotros, los abajo firmantes inventor (es) (Cedente (s)) en conjunto, vendemos, cedemos y transferimos a **SANOFI-AVENTIS U.S. LLC** (Cesionario), 55 Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, mi/nuestro derecho completo y exclusivo, título e interés en y para mi/nuestra invención y cualesquier mejoras de las mismas para todos los países del mundo, en relación con esta solicitud en EE.UU., por lo tanto, cedemos el Expediente de Abogado No. **US2009/074 US PSP2**, y titulada

**USO DE LA COMBINACIÓN DE TERIFLUNOMIDA E INTERFERÓN BETA
PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

y para todas las solicitudes de patente que reivindican prioridad para, o se derivan de dichas solicitudes de prioridad:

Solicitud Provisional No. **61/350,957**; Presentada **3 de Junio, 2010**;

Solicitud Provisional No. **61/286,148**; Presentada **14 de diciembre, 2009**;

Solicitud Provisional No. **61/225,342**; Presentada **14 de julio, 2009**;

y todos los derechos y privilegios, que incluyen todos y cualesquier beneficios de conformidad con la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, que incluye el derecho a reivindicar la prioridad con base en dicha solicitud de los Estados Unidos, y de conformidad con todos y cualesquiera Títulos de Patente que por lo tanto se puedan otorgar, y todos los derechos, títulos e interés en y para todas las solicitudes de patente presentadas o que se van a presentar en dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, que incluye, sin limitación, continuaciones, divisiones, renovaciones, reposiciones, y cualquier solicitudes de sustitución de dicha solicitud de los Estados Unidos, y todas y cualesquier patentes que se puedan emitir al respecto, y cualesquier republicaciones, nuevos exámenes, protección transitoria y extensiones, y derechos de exclusividad del gobierno de la misma, y yo/nosotros por la presente autorizamos y solicitamos, a la USPTO y cualquier oficina o autoridad de patentes extranjeras que tengan el deber de emitir patentes sobre solicitudes o prioridades como se describió anteriormente, otorgar todos los Títulos de Patente para esta invención al Cesionario, sus sucesores y cesionarios, de conformidad con los términos de esta Cesión.

Yo/nosotros autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes conceder y otorgar todas y cualesquiera patentes sobre dicha invención a dicho cesionario o sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a tales nominados, según pueda designar dicho cesionario.

Yo/nosotros acordamos que, cuando se solicite, yo /nosotros, sin cargo a dicho cesionario, pero a sus expensas, firmaremos todos los documentos, haremos todos los juramentos legales, testificaremos en cualquier proceso legal, y

Sergio Eleuterio Latorre Mendon
Traductor e Interprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

realizaremos todos los actos que puedan ser necesarios, deseables o convenientes para asegurar, mantener, y hacer cumplir las patentes para dicha invención, en todos y cualesquier países y para conferir el título a la misma en dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o nominados.

Yo/nosotros pactamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad cedidos aquí están libres y exentos de cualquier gravamen, y que yo/nosotros tenemos pleno derecho a ceder la misma como se expresa aquí y que yo/nosotros no celebraremos ninguna cesión, contrato, o cualquier cosa que entre en conflicto con la misma.

Firmado en Malvern, PA EE.UU. el día 17 de junio, 2010.
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: (aparece firma)

Nombre del Inventor: William Byrnes

Dirección de Correspondencia: Bridgewater, New Jersey

Firmado en _____ el día _____ de _____, 2010.
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: _____

Nombre del Inventor: Patrice Douillet

Dirección de Correspondencia: Paris, Francia

Firmado en _____ el día _____ de _____, 2010.
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: _____

Nombre del Inventor: Gerald Frangin

Dirección de Correspondencia: Paris, Francia

gravamen, y que yo/nosotros tenemos pleno derecho a ceder la misma como se expresa aquí y que yo/nosotros no celebraremos ninguna cesión, contrato, o cualquier cosa que entre en conflicto con la misma.

Firmado en (aparece firma) el día _____ de _____, 2010.
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: _____

Nombre del Inventor: William Byrnes

Dirección de Correspondencia: Bridgewater, New Jersey

Firmado en (ilegible) el día 27 de julio, 2010
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: (aparece firma)

Nombre del Inventor: Patrice Douillet

Dirección de Correspondencia: Paris, Francia

Firmado en (ilegible) el día 12 de agosto, 2010
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: (aparece firma)

Nombre del Inventor: Gerald Frangin

Dirección de Correspondencia: Paris, Francia

Sergio Eleuterio Latorre Mendon
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2639 Minjusticia 1991

Sanofi Aventis Ref. No. US2009/074 EP EPA

CESIÓN Y CONTRATO

Por el valor recibido y con la intención de estar legalmente obligado, nosotros, **SANOFI-AVENTIS**, 174 Avenue de France, Paris, 75013, Francia (Cesionario), vendemos, cedemos y transferimos a **SANOFI-AVENTIS U.S. LLC**, de 55 Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América, (Cedente), y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, mi/nuestro derecho completo y exclusivo, título e interés en y para mi/nuestra invención y cualesquier mejoras de la misma para todos los países del mundo, en relación con y para esta solicitud EP de la misma, Número de Expediente de Abogado asignado US2009/074 EP EPA y (si se presentó anteriormente a la legalización de la misma) presentada el 10 de julio, 2009, según Número de Serie 09305669.5 titulada

USO DE LA COMBINACIÓN DE TERIFLUNOMIDA E INTERFERÓN BETA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

y todos los derechos y privilegios, que incluyen todos y cualesquier beneficios de conformidad con la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, que incluye el derecho a reivindicar la prioridad con base en dichas solicitudes de prioridad, y de conformidad con todos y cualesquiera Títulos de Patente que se puedan otorgar al respecto, y todos los derechos, títulos e interés en y para todas las solicitudes de patente presentadas o que se van a presentar sobre dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, que incluye, sin limitación, continuaciones, divisiones, renovaciones, reposiciones, y cualquier solicitudes de sustitución de las anteriores solicitudes, y todas y cualesquier patentes que se puedan emitir al respecto, y cualesquier republicaciones, nuevos exámenes, protección transitoria y extensiones, y derechos de exclusividad del gobierno de la misma, y yo/nosotros por la presente autorizamos y solicitamos, a la USPTO y cualquier oficina o autoridad de patentes extranjeras que tengan el deber de emitir patentes sobre solicitudes o prioridades como se describió anteriormente, otorgar todos los Títulos de Patente para esta invención al Cesionario, sus sucesores y cesionarios, de acuerdo con los términos de esta Cesión.

Sergio Cleuterio Laborde Mendoza
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 1839 Minjusticio 1991

Yo/nosotros autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes conceder y otorgar todas y cualesquiera patentes sobre dicha invención a dicho cesionario o sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a tales nominados, según pueda designar dicho cesionario.

Yo/nosotros acordamos que, cuando se solicite, yo /nosotros, sin cargo a dicho cesionario, pero a sus expensas, firmaremos todos los documentos, haremos todos los juramentos legales, testificaremos en cualquier proceso legal, y realizaremos todos los actos que puedan ser necesarios, deseables o convenientes para asegurar, mantener, y hacer cumplir las patentes para dicha invención, en todos y cualesquier países y para conferir el título a la misma en dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o nominados.

Nosotros pactamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad transferidos aquí están libres y limpios de cualquier gravamen, y que yo/nosotros tenemos pleno derecho a ceder la misma como se expresa aquí y que yo/nosotros no celebraremos ninguna cesión, contrato, o cualquier cosa que entre en conflicto con la misma.

Firmado en Bridgewater, NJ

el día 13 de septiembre, 2010.

SANOFIS-AVENTIS

Por: (aparece firma)

Andrea Q. Ryan

Signatario Autorizado

Sergio Eleuterio Latorre Mendoza
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2859 Minjusticia 1991

Sanofi Aventis Ref. No. US2009/074 EP EPA

CESIÓN Y CONTRATO

Por el valor recibido y con la intención de estar legalmente obligado, yo/nosotros, los abajo firmantes inventor (es) (Cedente (s)) en conjunto, vendemos, cedemos y transferimos a **SANOFI-AVENTIS** (Cesionario), 174 Avenue de France, Paris, 75013, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, mi/nuestro derecho completo y exclusivo, título e interés en y para mi/nuestra invención y cualesquier mejoras de la misma para todos los países del mundo, en relación con y para esta solicitud US de la misma, Número de Expediente de Abogado asignado **US2009/074 EP EPA** y titulada

USO DE LA COMBINACIÓN DE TERIFLUNOMIDA E INTERFERÓN BETA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

y para todas las solicitudes de patente que reivindican prioridad para, o se derivan de dichas solicitudes de prioridad:

Solicitud Europea No. **09305669.5**; Presentada: 10 de julio, 2009;
y todos los derechos y privilegios, que incluyen todos y cualesquier beneficios de conformidad con la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, que incluye el derecho a reivindicar la prioridad con base en dicha solicitud de los Estados Unidos, y de conformidad con todos y cualesquiera Títulos de Patente que por lo tanto se puedan otorgar, y todos los derechos, títulos e interés en y para todas las solicitudes de patente presentadas o que se van a presentar sobre dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, que incluye, sin limitación, continuaciones, divisiones, renovaciones, reposiciones, y cualquier solicitudes de sustitución de dicha solicitud de los Estados Unidos, y todas y cualesquier patentes que se puedan emitir al respecto, y cualesquier republicaciones, nuevos exámenes, protección transitoria y extensiones, y derechos de exclusividad del gobierno de la misma, y yo/nosotros por la presente autorizamos y solicitamos, a la USPTO y cualquier oficina o autoridad de patentes extranjeras que tengan el deber de emitir patentes sobre solicitudes o prioridades como se describió anteriormente, otorgar todos los Títulos de Patente para esta invención al Cesionario, sus sucesores y cesionarios, de acuerdo con los términos de esta Cesión.

Yo/nosotros autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes conceder y otorgar todas y cualesquiera patentes sobre dicha invención a dicho cesionario o sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a tales nominados, según pueda designar dicho cesionario.

Yo/nosotros acordamos que, cuando se solicite, yo /nosotros, sin cargo a dicho cesionario, pero a sus expensas, firmaremos todos los documentos,

Sergio Eleuterio Latorre Mendon
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

haremos todos los juramentos legales, testificaremos en cualquier proceso legal, y realizaremos todos los actos que puedan ser necesarios, deseables o convenientes para asegurar, mantener, y hacer cumplir las patentes para dicha invención, en todos y cualesquier países y para conferir el título a la misma en dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o nominados.

Yo/nosotros pactamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad cedidos aquí están libres y limpios de cualquier gravamen, y que yo/nosotros tenemos pleno derecho a ceder la misma como se expresa aquí y que yo/nosotros no celebraremos ninguna cesión, contrato, o cualquier cosa que entre en conflicto con la misma.

Firmado en Malvern, PA EE.UU. el día 17 de junio, 2010.
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: (aparece firma)

Nombre del Inventor: William Byrnes

Dirección de Correspondencia: Bridgewater, New Jersey

Firmado en _____ el día _____ de _____, 2010.
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: _____

Nombre del Inventor: Patrice Douillet

Dirección de Correspondencia: Paris, Francia

Firmado en _____ el día _____ de _____, 2010.
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: _____

Nombre del Inventor: Gerald Frangin

Dirección de Correspondencia: Paris, Francia

Firmado en (aparece firma) el día _____ de _____, 2010.
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: _____

Nombre del Inventor: William Byrnes

Dirección de Correspondencia: Bridgewater, New Jersey

Firmado en (ilegible) el día 27 de julio, 2010
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: (aparece firma)

Nombre del Inventor: Patrice Douillet

Dirección de Correspondencia: Paris, Francia

Firmado en (ilegible) el día 12 de agosto, 2010
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: (aparece firma)

Nombre del Inventor: Gerald Frangin

Dirección de Correspondencia: Paris, Francia

Sergio Eleuterio Lalorre Mendez
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 199

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 January 2011 (13.01.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/005907 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/165 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)

(74) Agents: **BOLCSAK, James, W.** et al.; Sanofi-Aventis
U.S. INC., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A,
Bridgewater, NJ 08807 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2010/041274

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of national 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.

(22) International Filing Date:
8 July 2010 (08.07.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09305669.5 10 July 2009 (10.07.2009) EP
61/225,342 14 July 2009 (14.07.2009) US
61/286,148 14 December 2009 (14.12.2009) US
61/350,957 3 June 2010 (03.06.2010) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*):
SANOFI-AVENTIS U.S. LLC [US/US]; 55 Corporate
Drive, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **BYRNES, William**
[US/US]; c/o Sanofi-Aventis U.S., 1041 Route 202-206,
Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807
(US). **DOUILLET, Patrice** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis,
174 avenue de France, F-75014 Paris (FR). **FRANGIN,**
Gerald [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, 174 avenue de
France, F-75014 Paris (FR).

(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).

Declarations under Rule 4.17:

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: USE OF THE COMBINATION OF TERIFLUNOMIDE AND INTERFERON BETA FOR TREATING MULTIPLE
SCLEROSIS

(57) Abstract: This invention is related to the use of the combination of teriflunomide and interferon beta thereof, for the prepara-
tion of a medicament for use in treating multiple sclerosis.

WO 2011/005907 A1

USO DE LA COMBINACIÓN DE TERIFLUNOMIDA E INTERFERÓN BETA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Campo de la invención

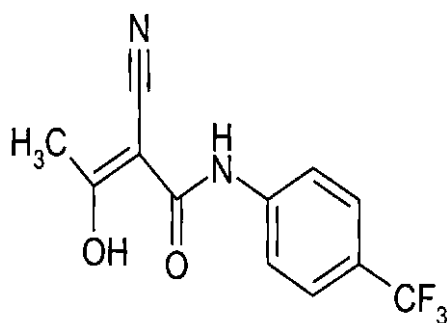
La presente invención se refiere al uso de la combinación de teriflunomida y su
5 interferón beta para preparar un medicamento para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Antecedentes de la invención

La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad neurológica, inflamatoria, debilitante, caracterizada por desmielinización del sistema nervioso central. La
10 enfermedad afecta principalmente a jóvenes adultos con una mayor incidencia en mujeres. Los síntomas de la enfermedad incluyen fatiga, adormecimiento, temblor, hormigueo, disestesia, trastornos visuales, mareos, deficiencias cognitivas, disfunción urológica, disminución de la movilidad y depresión. Los patrones clínicos de la enfermedad se clasifican en cuatro tipos: relapsante-remitente, progresiva secundaria,
15 progresiva primaria y relapsante progresiva (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).

No se conoce la etiología exacta de la MS; sin embargo, se sospecha firmemente que la desmielinación característica de la enfermedad es el resultado de una respuesta
20 autoinmune posiblemente desencadenada por factores ambientales adversos, por ejemplo, una infección vírica. Específicamente, se hipotetiza que la MS se produce por una reacción inflamatoria autoinmune mediada por células T. La base autoinmune está apoyada firmemente por el hecho de que se han encontrado anticuerpos específicos de la proteína básica de la mielina (MBP) en el suero y el fluido cerebroespinal de los pacientes
25 con MS y esos anticuerpos, junto con las células T que reaccionan con la MBP y otros proteolípidos, aumentan con la actividad de la enfermedad. Además, a nivel celular se considera que la proliferación de células T y otros episodios celulares, tales como activación de células B y macrófagos y secreción de citocinas acompañadas por ruptura de la barrera hematoencefálica puede provocar la destrucción de mielina y
30 oligodendrocitos. (R.A. Adams, M.V. Victor and A.H. Ropper eds, Principles of Neurology, Mc Graw-Hill, New York, 1997, páginas 903-921). La MS progresiva (primaria y secundaria) puede estar basada en un proceso degenerativo que se produce con la desmielinización.

El uso de (4'-trifluorometilfenil)-amida de ácido (Z)-2-ciano-3-hidroxi-but-2-enoico (también conocida como teriflunomida, Fórmula I) para tratar la esclerosis múltiple se ha descrito en la patente estadounidense No. 6,794,410. Si bien la mencionada patente describe que la teriflunomida puede posiblemente combinarse con otro compuesto eficaz
5 para tratar la esclerosis múltiple para tratar la enfermedad, no se describe ninguna combinación específica para demostrar una eficacia y seguridad tales para tratar la esclerosis múltiple.



10

I

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un método para tratar la forma relapsante-remite de la esclerosis múltiple, en un paciente que lo necesita, que comprende
15 administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida, y una cantidad farmacéuticamente eficaz de interferón beta-1a o 1b.

Descripción detallada de la invención

Como se ha usado anteriormente y se usa a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa,
20 tienen los siguientes significados:

"Comprobado como clínicamente eficaz" significa que los resultados del ensayo clínico son estadísticamente significativos, es decir, los resultados del ensayo clínico probablemente no se deben a la casualidad con un nivel de alfa inferior a 0,05.

"Paciente" significa mamíferos, particularmente seres humanos.

25 La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto/composición de acuerdo con la presente invención que es eficaz para producir el efecto terapéutico deseado.

"Dosis estable de interferón beta-1a o 1b" significa administrar, por ejemplo,

aproximadamente 30 mcg de beta-1a una vez por semana, particularmente por vía intramuscular, o aproximadamente 22 mcg de beta-1a tres veces por semana, particularmente por vía subcutánea, o aproximadamente 44 mcg de beta-1a tres veces por semana, particularmente por vía subcutánea, o 0,25 mg de beta-1b día por medio,
5 particularmente por vía subcutánea.

"Tratar" o "tratamiento" significa aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas de forma temporal o permanente, o evitar o ralentizar la aparición de síntomas del trastorno o estado concreto.

Una realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la
10 forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, en un paciente que lo necesita, que
15 comprende administrar concurrentemente al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método comprobado como clínicamente eficaz para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis
20 múltiple, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar concurrentemente al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la esclerosis múltiple relapsante-remitente, en un paciente que lo necesita, que comprende
25 administrar al paciente aproximadamente 7 mg de teriflunomida una vez al día y aproximadamente 30 mcg de beta-1a una vez por semana.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la esclerosis múltiple relapsante-remitente, en un paciente que lo necesita, que comprende
30 administrar al paciente aproximadamente 7 mg de teriflunomida una vez al día y aproximadamente 22 mcg de beta-1a tres veces por semana.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la esclerosis múltiple relapsante-remitente, en un paciente que lo necesita, que comprende

administrar al paciente aproximadamente 7 mg de teriflunomida una vez al día y aproximadamente 44 mcg de beta-1a tres veces por semana.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la esclerosis múltiple relapsante-remitente, en un paciente que lo necesita, que comprende
5 administrar al paciente aproximadamente 7 mg de teriflunomida una vez al día y aproximadamente 0,25 mg de beta-1b día por medio.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la esclerosis múltiple relapsante-remitente, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día y
10 aproximadamente 30 mcg de beta-1a una vez por semana.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la esclerosis múltiple relapsante-remitente, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día y aproximadamente 22 mcg de beta-1a tres veces por semana.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la esclerosis múltiple, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día y aproximadamente 44 mcg de beta-1a tres veces por semana.
15

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la esclerosis múltiple relapsante-remitente, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día y aproximadamente 0,25 mg de beta-1b día por medio.
20

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde se administra teriflunomida por vía oral.
25

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde el interferón beta-1a se administra por vía intramuscular o subcutánea.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde el interferón beta-1b se administra por vía subcutánea.
30

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para reducir el número de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de

la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida o su sal farmacéuticamente aceptable, y una cantidad farmacéuticamente eficaz de interferón beta-1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para reducir el
5 número de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método comprobado
10 como clínicamente eficaz para reducir el número de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método comprobado
15 como clínicamente eficaz para reducir el número de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar concurrentemente al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para reducir el
20 número de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, donde el método reduce más lesiones T1-Gd en el paciente que cuando el paciente recibe una dosis estable de interferón beta-1a o 1b sola.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método comprobado
25 como clínicamente eficaz para reducir el número de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, donde el
30 método reduce más lesiones T1-Gd en los pacientes tratados con el método que cuando los pacientes reciben una dosis estable de interferón beta-1a o 1b sola.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método comprobado como clínicamente eficaz para reducir el número de lesiones T1-Gd en pacientes

afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, donde el número de lesiones T1-Gd en los pacientes tratados se reduce entre aproximadamente 82,6% y aproximadamente 84,6% en comparación con el número de lesiones en pacientes tratados con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b sola.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método comprobado como clínicamente eficaz para reducir el número de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, donde el número de lesiones T1-Gd en los pacientes tratados se reduce entre aproximadamente 82,8% y aproximadamente 84,4% en comparación con el número de lesiones en pacientes tratados con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b sola.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida o su sal farmacéuticamente aceptable, y una cantidad farmacéuticamente eficaz de interferón beta-1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método comprobado como clínicamente eficaz para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar a los pacientes aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método comprobado como clínicamente eficaz para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende

administrar concurrentemente a los pacientes aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o
5 aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, donde se reduce más volumen de lesiones T1-Gd en el paciente tratado por el método que en un paciente tratado con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b sola.

10 Otra realización particular de la invención se refiere a un método comprobado como clínicamente eficaz para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una
15 dosis estable de interferón beta-1a o 1b, donde se reducen más volúmenes de lesiones T1-Gd en los pacientes que en pacientes tratados con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b sola.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método comprobado como clínicamente eficaz para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende
20 administrar al paciente aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, donde el volumen de lesiones T1-Gd en los pacientes tratados por el método se reduce entre aproximadamente 64,7% y aproximadamente 70,6% en comparación con el volumen de lesiones en pacientes tratados con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b sola.

25 Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple en pacientes que lo necesitan, que comprende administrar concurrentemente a los pacientes 7 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta 1a o 1b, donde aproximadamente 69,4% de los pacientes están libres de lesiones T1-Gd después de aproximadamente 24 semanas
30 de tratamiento.

Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple en pacientes que lo necesitan, que comprende administrar concurrentemente a los pacientes 7 mg de teriflunomida una vez

al día, y una dosis estable de interferón beta 1a o 1b, donde aproximadamente 69,4% de los pacientes están libres de lesiones T1-Gd después de aproximadamente 48 semanas de tratamiento.

5 Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple en pacientes que lo necesitan, que comprende administrar concurrentemente a los pacientes 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta 1a o 1b, donde aproximadamente 81,6% de los pacientes están libres de lesiones T1-Gd después de aproximadamente 24 semanas de tratamiento.

10 Otra realización particular de la invención se refiere a un método para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple en pacientes que lo necesitan, que comprende administrar concurrentemente a los pacientes 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta 1a o 1b, donde aproximadamente 76,3% de los pacientes están libres de lesiones T1-Gd después de aproximadamente 48 semanas
15 de tratamiento.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra a un paciente en combinación con una cantidad
20 farmacéuticamente eficaz de interferón beta 1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra una vez al día a un paciente en combinación con una dosis
25 estable de interferón beta 1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento comprobado como clínicamente eficaz para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra una vez al día en
30 combinación con una dosis estable de interferón beta 1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento comprobado como clínicamente eficaz para tratar la forma relapsante-remitente de la

esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra una vez al día a un paciente que concurrentemente recibe una dosis estable de interferón beta 1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para reducir el número de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra a un paciente en combinación con una cantidad farmacéuticamente eficaz de interferón beta 1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para reducir el número de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra a un paciente en combinación con una dosis estable de interferón beta 1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento comprobado como clínicamente eficaz para reducir el número de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra a un paciente en combinación con una dosis estable de interferón beta 1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para reducir el número de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra a un paciente que concurrentemente recibe una dosis estable de interferón beta 1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para reducir el número de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra una vez al día al paciente en combinación con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, de modo tal que se reducen más números de lesiones T1-Gd en el paciente que en un paciente tratado con una dosis estable de beta-1a o 1b sola.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento

clínicamente eficaz para reducir el número de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra una vez al día a pacientes en combinación con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, de modo tal que se reducen más números de lesiones T1-Gd en los
5 pacientes que en pacientes tratados con una dosis estable de beta-1a o 1b sola.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para reducir el número de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra una vez al día a pacientes en
10 combinación con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, de modo tal que se reduce el número de lesiones T1-Gd en aproximadamente 56% a aproximadamente 84,6% en comparación con el número de lesiones en pacientes tratados con una dosis estable de beta-1a o 1b sola.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 14
15 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para reducir el número de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra una vez al día a pacientes en combinación con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, de modo tal que se reduce el número de lesiones T1-Gd en aproximadamente 81% a aproximadamente 82,8% en
20 comparación con el número de lesiones en pacientes tratados con una dosis estable de beta-1a o 1b sola.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma
25 relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra a un paciente en combinación con una cantidad farmacéuticamente eficaz de interferón beta 1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento
30 para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra a un paciente en combinación con una dosis estable de interferón beta 1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento comprobado como clínicamente eficaz para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra a un paciente en combinación con una dosis estable de interferón beta 1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra a un paciente que concurrentemente recibe una dosis estable de interferón beta 1a o 1b.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra una vez al día al paciente en combinación con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, de modo tal que se reducen más volúmenes de lesiones T1-Gd en el paciente que en un paciente tratado con una dosis estable de beta-1a o 1b sola.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento clínicamente eficaz para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra una vez al día a pacientes en combinación con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, de modo tal que se reducen más volúmenes de lesiones T1-Gd en los pacientes que en pacientes tratados con una dosis estable de beta-1a o 1b sola.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra una vez al día a pacientes en combinación con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, de modo tal que se reduce el volumen de lesiones T1-Gd en aproximadamente 46% en comparación con el número de lesiones en pacientes tratados con una dosis estable de beta-1a o 1b sola.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para reducir el número de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra una vez al día a pacientes en combinación con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, de modo tal que se reduce el número de lesiones T1-Gd en aproximadamente 66% en comparación con el número de lesiones en pacientes tratados con una dosis estable de beta-1a o 1b sola.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para la preparación de un medicamento para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra una vez al día a pacientes en combinación con una dosis estable de interferón beta 1a o 1 de modo tal que aproximadamente 70% de los pacientes están libres de lesiones T1-Gd después de aproximadamente 24 semanas de tratamiento.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 7 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para la preparación de un medicamento para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra una vez al día a pacientes en combinación con una dosis estable de interferón beta 1a o 1 de modo tal que aproximadamente 69% de los pacientes están libres de lesiones T1-Gd después de aproximadamente 48 semanas de tratamiento.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para la preparación de un medicamento para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra una vez al día a pacientes en combinación con una dosis estable de interferón beta 1a o 1 de modo tal que aproximadamente 70% de los pacientes están libres de lesiones T1-Gd después de aproximadamente 24 semanas de tratamiento.

Otra realización particular de la invención se refiere al uso de aproximadamente 14 mg de teriflunomida para la preparación de un medicamento para la preparación de un medicamento para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, donde dicho medicamento se administra una vez al día a pacientes en combinación con una dosis estable de interferón beta 1a o 1b de modo tal que aproximadamente 76% de los

pacientes están libres de lesiones T1-Gd después de aproximadamente 48 semanas de tratamiento.

Está ahora clínicamente comprobado que la adición de teriflunomida a interferón en dosis estable mejora el control de la enfermedad más allá del interferón solo, en términos de actividad de RMN, sin la preocupación adicional sobre seguridad y tolerabilidad.

Ejemplos

La presente invención se puede comprender mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes, que ejemplifican la invención. Sin embargo, no deben considerarse de ninguna manera limitantes del amplio alcance de la invención.

Ejemplo 1

Se llevó a cabo un estudio estratificado en 3 grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego y comparativo con placebo en pacientes con esclerosis múltiple relapsante-remitente y que se encontraban concurrentemente bajo una dosis estable de interferón beta. El nivel de dosis de interferón beta se definió de la siguiente manera:

- Dosis baja: AVONEX® (interferón beta-1a) 30 mcg una vez por semana por vía intramuscular, o REBIF® (interferón beta-1a) 22 mcg tres veces por semana por vía subcutánea.
- Dosis alta: REBIF® 44 mcg tres veces por semana por vía subcutánea, o BETASERON® (interferón beta-1b) 0,25 mg día por medio por vía subcutánea.

Se trataron aproximadamente 40 pacientes en cada grupo de tratamiento (placebo: 41, 7 mg: 37 y 14 mg: 38). Un tercio de los pacientes en cada grupo se trató con interferón beta 1a de dosis baja. Las características demográficas y basales de la enfermedad en general fueron comparables entre los 3 grupos de tratamiento. La media de edad de la población del estudio fue 40,1 años. La mayoría de los pacientes eran mujeres (69,8%) que tenían el tipo de esclerosis múltiple relapsante-remitente (87,9%), y se les había diagnosticado la enfermedad aproximadamente 8 años antes, y aproximadamente 40% de los pacientes no había tenido una recaída en el año previo. El puntaje de la Escala de Estado de Discapacidad basal (EDSS) fue similar entre los distintos grupos de tratamiento (alrededor de 2,5).

Método:

La seguridad se evaluó a partir del Evento Adverso Emergente del Tratamiento (TEAE), la exploración física y los datos de laboratorio (p. ej. prueba de la función

hepática, cada 2-8 semanas), ECG y ecografía abdominal (24 semanas). La actividad de la RMN (resonancia magnética) de cerebro, incluyendo T1-gadolinio (T1-Gd) con lectura central se registró cada 8 semanas. Se registraron las recaídas y se realizaron EDSS en la semana 24.

5 Resultados:

Seguridad: Aproximadamente 90% de los pacientes completó el periodo de tratamiento de 24 semanas en cada grupo. El tratamiento se discontinuó en forma prematura por TEAE en un paciente de cada grupo. La proporción de pacientes con TEAE debido a aumento de ALT/SGPT (Alanina Transaminasa/Transaminasa glutámico-pirúvica en suero) fue mayor en el grupo de 14mg (28,9%) que en el de 7 mg (13,5%) o placebo (12,2%). Entre ellos, la proporción de pacientes con ALT/SGPT mayor que 3xULN (tres veces por encima del intervalo del Límite Superior Normal para el laboratorio central) fue baja (4,9% en placebo; 0% en 7 mg; 5,3% en 14 mg) con una discontinuación del tratamiento en el grupo placebo y una en el grupo de 14 mg. No hubo ningún caso de aumento de la bilirrubina concomitante. La proporción de pacientes con TEAE posiblemente relacionados con inmunosupresión (incluyendo recuentos de glóbulos blancos, infecciones e infestaciones) fue levemente mayor en los grupos de teriflunomida (placebo: 32%, 7 mg: 49%, 14 mg: 50%). Entre estos eventos, las infecciones de las vías respiratorias superiores (nasofaringitis, sinusitis) parecieron ser más frecuentes en el grupo de 14 mg (23,7%) que en placebo (14,6%) y 7 mg (10,8%). Ninguno de estos eventos condujo a la discontinuación concomitante.

Eficacia: Como se muestra en las Tablas 1, 2 y 3, los resultados ajustados del estudio de la semana 24 demostraron que los pacientes que tomaban 7 mg o 14 mg de teriflunomida además de una dosis estable de IFN-beta experimentaron una reducción del riesgo relativo significativa en el número de lesiones T1 (T1-Gd) potenciadoras de gadolinio en la resonancia magnética, 82,6% ($p=0,0009$) y 84,4% ($p<0,0001$), respectivamente, en comparación con el placebo agregado a IFN-beta. Hubo también una tendencia a una reducción relativa dependiente de la dosis del volumen de lesiones T1-Gd en ambos brazos de teriflunomida comparados con el grupo placebo de 67,6% a 7mg ($p=0,1931$) y 64,7% a 14 mg ($p=0,0072$). La proporción de pacientes libres de lesiones T1-Gd fue mayor en ambos brazos de teriflunomida (placebo: 57,9%, 7 mg: 69,4%, 14 mg: 81,6%). Se notificaron algunas recaídas durante el periodo de 24 semanas (5 en el grupo placebo, 5 en el grupo de 7 mg y 2 en el grupo de 14 mg).

Conclusión: La adición de teriflunomida a interferón beta de dosis estable mejoró significativamente el control de la enfermedad más allá del interferón beta solo, según lo evaluado por la actividad de la RMN con T1-gadolinio, con seguridad y tolerabilidad aceptables durante las 24 semanas de tratamiento.

5

Tabla 1 - Número total de lesiones T1 potenciadoras de Gd por RMN - población ITT

		teriflunomida	
	Placebo+IFN-β (N=41)	7 mg teri+IFN-β (N=37)	14 mg teri+IFN-β (N=38)
Basal			
Pacientes con ≥1 lesiones T1 potenciadoras de Gd			
Sí	9 (22,5%)	8 (21,6%)	8 (21,1%)
No	31 (77,5%)	29 (78,4%)	30 (78,9%)
Pacientes con lesiones T1 potenciadoras de Gd			
N	40	37	38
Media (SD)	0,725 (1,679)	0,838 (2,892)	0,579 (1,734)
Mediana	0,000	0,000	0,000
Mín : Máx	0,00 : 7,00	0,00 : 17,00	0,00 : 10,00
Pos-basal			
Pacientes con ≥1 lesiones T1 potenciadoras de Gd			
Sí	16 (42,1%)	11 (30,6%)	7 (18,4%)
No	22 (57,9%)	25 (69,4%)	31 (81,6%)
Valor P ^a		0,3416	0,0445
Número de lesiones T1 potenciadoras de Gd			
0	22 (57,9%)	25 (69,4%)	31 (81,6%)
1	3 (7,9%)	8 (22,2%)	4 (10,5%)
2	3 (7,9%)	0	1 (2,6%)
3	3 (7,9%)	1 (2,8%)	1 (2,6%)
≥4	7 (18,4%)	2 (5,6%)	1 (2,6%)

		teriflunomida	
	Placebo+IFN- β (N=41)	7 mg teri+IFN- β (N=37)	14 mg teri+IFN- β (N=38)
Número total de lesiones T1 potenciadoras de Gd	84	33	15
Número total de imágenes	113	98	108
Lesiones T1 potenciadoras de Gd no ajustadas por imagen ^b	0,743	0,337	0,139
Lesiones T1 potenciadoras de Gd ajustadas por imagen ^c			
Estimado (95% CI)	0,570 (0,350, 0,929)	0,099 (0,041, 0,241)	0,089 (0,050, 0,159)
Riesgo relativo (95% CI)		0,174 (0,062, 0,487)	0,156 (0,080, 0,304)
Valor P		0,0009	<0,0001
Pacientes con lesiones T1 potenciadoras de Gd no ajustadas por imagen ^d			
N	38	36	38
Media (SD)	0,776 (1,430)	0,417 (1,238)	0,132 (0,376)
Mediana	0,000	0,000	0,000
Mín : Máx	0,00 : 5,67	0,00 : 5,67	0,00 : 2,00

^a De la prueba exacta de Fisher.

^b El número total de lesiones T1 potenciadoras de Gd que ocurrió durante el estudio dividido por el total de imágenes durante el estudio.

5 ^c Modelo de Poisson con el número total de lesiones T1 potenciadoras de Gd como la variable de respuesta, número basal de lesiones T1 potenciadoras de Gd, tratamiento, estratos de dosis de IFN- β y región como covariantes, y número de imágenes transformadas por log como una variable de desplazamiento.

10 ^d El número de lesiones T1 potenciadoras de Gd para cada paciente dividido por el número de imágenes para ese paciente.

Tabla 2 - Volumen total (ml) de lesiones T1 potenciadoras de Gd por RMN - población ITT

		teriflunomida	
	Placebo+IFN- β (N=41)	7 mg teri+IFN- β (N=37)	14 mg teri+IFN- β (N=38)
Basal			
N	40	37	38
Media (SD)	0,078 (0,201)	0,107 (0,344)	0,047 (0,120)
Mediana	0,000	0,000	0,000
Mín : Máx	0,00 : 0,94	0,00 : 1,67	0,00 : 0,54
Pos-basal			
Lesiones T1 potenciadoras de Gd por imagen ^a	0,068	0,022	0,024
Pacientes con lesiones T1 potenciadoras de Gd por imagen ^b			
N	38	36	38
Media (SD)	0,069 (0,154)	0,037 (0,149)	0,022 (0,087)
Mediana	0,000	0,000	0,000
Mín : Máx	0,00 : 0,67	0,00 : 0,87	0,00 : 0,50
Valor P ^c		0,1931	0,0072

^a El volumen total de lesiones T1 potenciadoras de Gd que ocurrió durante el estudio dividido por el total de imágenes durante el estudio.

^b El volumen de lesiones T1 potenciadoras de Gd para cada paciente dividido por el número de imágenes para ese paciente.

^c Rango ANCOVA ajustado para estratos de dosis de IFN- β , región y volumen basal categorizado de lesiones T1 potenciadoras de Gd.

Tabla 3 - Análisis de relapso de MS - población ITT

		teriflunomida	
		7 mg teri+IFN- β (N=37)	14 mg teri+IFN- β (N=38)
Número de pacientes con ≥ 1 relapsos			
Sí	5 (12,2%)	5 (13,5%)	2 (5,3%)
No	36 (87,8%)	32 (86,5%)	36 (94,7%)
Número de relapsos			
0	36 (87,8%)	32 (86,5%)	36 (94,7%)
1	5 (12,2%)	5 (13,5%)	2 (5,3%)
2	0	0	0
3	0	0	0
≥ 4	0	0	0
Número total de relapsos	5	5	2
Número total de pacientes-años de seguimiento	17,9	16,4	17,3
Índice de relapsos anualizado no ajustado ^a	0,279	0,305	0,116
Índice de relapsos anualizado ajustado ^b			
Estimado (95% CI)	0,260 (0,108, 0,625)	0,280 (0,101, 0,774)	0,109 (0,031, 0,388)
Riesgo relativo (95% CI)		1,079 (0,342, 3,403)	0,420 (0,085, 2,063)
Valor P		0,8968	0,2852
Índice de relapsos anualizado por paciente ^c			
N	41	37	38
Media (SD)	0,259 (0,703)	0,360 (0,992)	0,112 (0,482)
Mediana	0,000	0,000	0,000
Mín : Máx	0,00 : 2,19	0,00 : 4,62	0,00 : 2,16

^b El número total de relapsos confirmados que ocurrieron durante el estudio dividido por el número total de pacientes-años de seguimiento en el estudio.

^b Modelo Poisson con el número total de relapsos confirmados entre la fecha de aleatorización y la fecha de la última dosis como la variable de respuesta, tratamiento, estratos de dosis de IFN- β y región como covariantes, y duración del estudio estandarizado transformado por log como una variable de desplazamiento.

^c El número de relapsos confirmados para cada paciente dividido por el número de años de seguimiento en el estudio para ese paciente.

10 Ejemplo 2

Diseño/Métodos: 86 de los 116 pacientes que se aleatorizaron al tratamiento (placebo: 41; 7 mg: 37; 14 mg: 38) durante los primeros 6 meses en el Ejemplo 1 completaron este periodo de 6 meses y aceptaron seguir con la medicación por un periodo adicional de 6 meses (placebo: 31, 7 mg: 28, 14 mg: 27). La seguridad se evaluó a partir de TEAE, examen físico (cada 6 semanas), datos de laboratorio (cada 6 semanas), ECG (en la visita de cierre), ecografía pancreática (en la visita de cierre) y RMN de cerebro (en la visita de cierre). Se registraron los relapsos y se realizaron EDSS cada 6 semanas. Los índices de relapsos anuales (ARR) se estimaron según el modelo Poisson ajustado a los estratos de IFN y a las regiones geográficas. Los siguientes resultados exponen todo el periodo de tratamiento doble ciego de 48 semanas.

Resultados: Las características de la línea de base fueron similares entre los grupos. Media de edad 40 años, 70% mujeres, EDSS mediana 2,5. 40% de los pacientes no tuvieron ningún relapso en el año previo y 33% de los pacientes recibían IFN-beta de dosis baja.

Seguridad: Ocho TEAE condujeron a la discontinuación del tratamiento (placebo: 2; 7 mg: ; 14 mg: 3). Los TEAE por trastorno hepático fueron principalmente aumentos de las enzimas hepáticas asintomáticos. Seis pacientes tuvieron un incremento de ALT por encima de 3ULN (placebo: 2; 7 mg: 1; 14 mg: 3) sin un aumento concomitante de la bilirrubina. Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentemente reportados fueron infecciones de las vías respiratorias superiores en general (placebo: 17,1%; 7 mg: 16,2%; 14 mg: 23,7%), principalmente nasofaringitis y sinusitis, todo tipo de cefaleas (placebo: 7,3%; 7 mg: 5,4%; 14 mg: 18,4%), todos los trastornos gastrointestinales (placebo: 24,4%; 7 mg: 18,9%; 14 mg: 31,6%). Las disminuciones en los recuentos de glóbulos blancos fueron numéricamente comparables en ambos grupos

de tratamiento con teriflunomida y con placebo (placebo: ; 7 mg: ; 14 mg: 4) y ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a neutropenia o infección.

Eficacia: Como se muestra en las Tablas 4, 5 y 6, los resultados de la semana 48 del estudio demostraron que los pacientes que tomaban 7 mg o 14 mg de teriflunomida además de una dosis estable de IFN-beta experimentaron una reducción del riesgo relativo significativa en el número de lesiones T1 T1-Gd en las imágenes de la resonancia magnética, 84,6% ($p=0,0005$) y 82,8% ($p<0,0001$), para 7 mg y 14 mg cuando se añadieron a IFN-beta respectivamente, en comparación con el placebo agregado a IFN-beta. Hubo una tendencia a una reducción relativa dependiente de la dosis del volumen de lesiones T1-Gd en ambos brazos de teriflunomida comparados con el grupo placebo de 72,1% a 7 mg ($p=0,1104$) y 70,6% a 14 mg ($p=0,0154$). Hubo también una tendencia a una reducción relativa dependiente en el índice de relapso anualizado de 32,6% ($p=0,43$) y 57,9% ($p=0,11$) en los grupos de 7 mg o 14 mg de teriflunomida respectivamente, en comparación con IFN-beta. La proporción de pacientes libres de lesiones T1-Gd fue mayor en ambos brazos de teriflunomida (placebo: 55,3%; 7 mg: 69,4%; 14 mg: 76,3%).

Conclusión: En este estudio de un año, la adición de teriflunomida a IFN-beta de dosis estable mejoró el control de la enfermedad según lo evaluado por la actividad de la RMN más allá del IFN-beta solo, y tendió a una reducción similar en la recaída clínica – todo con buena seguridad y tolerabilidad.

Tabla 4 - Número total de lesiones T1 potenciadoras de Gd por RMN - población ITT

	Placebo+IFN- β (N=41)	teriflunomida	
		7 mg teri+IFN- β (N=37)	14 mg teri+IFN- β (N=38)
Basal			
Pacientes con ≥ 1 lesiones T1 potenciadoras de Gd			
Sí	9 (22,5%)	8 (21,6%)	8 (21,1%)
No	31 (77,5%)	29 (78,4%)	30 (78,9%)

		teriflunomida	
	Placebo+IFN- β (N=41)	7 mg teri+IFN- β (N=37)	14 mg teri+IFN- β (N=38)
Pacientes con lesiones T1 potenciadoras de Gd			
N	40	37	38
Media (SD)	0,725 (1,679)	0,838 (2,892)	0,579 (1,734)
Mediana	0,000	0,000	0,000
Mín : Máx	0,00 : 7,00	0,00 : 17,00	0,00 : 10,00
Pos-basal			
Pacientes con ≥ 1 lesiones T1 potenciadoras de Gd			
Sí	17 (44,7%)	11 (30,6%)	9 (23,7%)
No	21 (55,3%)	25 (69,4%)	29 (76,3%)
Valor P ^a		0,2381	0,0896
Número de lesiones T1 potenciadoras de Gd			
0	21 (55,3%)	25 (69,4%)	29 (76,3%)
1	4 (10,5%)	8 (22,2%)	6 (15,8%)
2	2 (5,3%)	0	1 (2,6%)
3	2 (5,3%)	0	1 (2,6%)
≥ 4	9 (23,7%)	3 (8,3%)	1 (2,6%)
Número total de lesiones T1 potenciadoras de Gd	101	35	17
Número total de imágenes	144	123	132
Lesiones T1 potenciadoras de Gd no ajustadas por imagen ^b	0,701	0,285	0,129
Lesiones T1 potenciadoras de Gd ajustadas por imagen ^c			
Estimado (95% CI)	0,521 (0,318, 0,854)	0,080 (0,032, 0,204)	0,090 (0,052, 0,154)
Riesgo relativo (95% CI)		0,154 (0,053, 0,445)	0,172 (0,092, 0,323)
Valor P		0,0005	<0,0001

		teriflunomida	
	Placebo+IFN- β (N=41)	7 mg teri+IFN- β (N=37)	14 mg teri+IFN- β (N=38)
Pacientes con lesiones T1 potenciadoras de Gd no ajustadas por imagen ^d			
N	38	36	38
Media (SD)	0,729 (1,305)	0,372 (1,106)	0,138 (0,369)
Mediana	0,000	0,000	0,000
Mín : Máx	0,00 : 4,60	0,00 : 5,00	0,00 : 2,00

^a De la prueba exacta de Fisher.

^b El número total de lesiones T1 potenciadoras de Gd que ocurrió durante el estudio dividido por el total de imágenes durante el estudio.

^c Modelo Poisson con el número total de lesiones T1 potenciadoras de Gd como la variable de respuesta, número basal de lesiones T1 potenciadoras de Gd, tratamiento, estratos de dosis de IFN-beta, y región como covariantes, y número transformado por log de imágenes como una variable de desplazamiento.

^d El número de lesiones T1 potenciadoras de Gd para cada paciente dividido por el número de imágenes para ese paciente.

Tabla 5 - Volumen total (ml) de lesiones T1 potenciadoras de Gd por RMN - población ITT

		teriflunomida	
	Placebo+IFN- β (N=41)	7 mg teri+IFN- β (N=37)	14 mg teri+IFN- β (N=38)
Basal			
N	40	37	38
Media (SD)	0,078 (0,201)	0,107 (0,344)	0,047 (0,120)
Mediana	0,000	0,000	0,000
Mín : Máx	0,00 : 0,94	0,00 : 1,67	0,00 : 0,54
Pos-basal			
Lesiones T1 potenciadoras de Gd por imagen ^a	0,068	0,019	0,02
Pacientes con lesiones T1 potenciadoras de Gd por imagen ^b			
N	38	36	38
Media (SD)	0,067 (0,164)	0,036 (0,148)	0,023 (0,087)
Mediana	0,000	0,000	0,000
Mín : Máx	0,00 : 0,88	0,00 : 0,87	0,00 : 0,50
Valor P ^c		0,1104	0,0154

^a El volumen total de lesiones T1 potenciadoras de Gd que ocurrió durante el estudio dividido por el total de imágenes durante el estudio.

^b El volumen de lesiones T1 potenciadoras de Gd para cada paciente dividido por el número de imágenes para ese paciente.

^c Rango ANCOVA ajustado para estratos de dosis de IFN-beta, región y volumen basal categorizado de lesiones T1 potenciadoras de Gd.

Tabla 6 - Análisis de relapso de MS - población ITT

	teriflunomida		
	Placebo+IFN- β (N=41)	7 mg teri+IFN- β (N=37)	14 mg teri+IFN- β (N=38)
Número de pacientes con ≥ 1 relapsos			
Sí	8 (19,5%)	7 (18,9%)	5 (13,2%)
No	33 (80,5%)	30 (81,1%)	33 (86,8%)
Número de relapsos			
0	33 (80,5%)	30 (81,1%)	33 (86,8%)
1	4 (9,8%)	6 (16,2%)	5 (13,2%)
2	3 (7,3%)	1 (2,7%)	0
3	1 (2,4%)	0	0
≥ 4	0	0	0
Número total de relapsos	13	8	5
Número total de pacientes-años de seguimiento	31,9	28,1	29,5
Índice de relapsos anualizado no ajustado ^a	0,408	0,285	0,169
Índice de relapsos anualizado ajustado ^b			
Estimado (95% CI)	0,343 (0,162, 0,727)	0,231 (0,101, 0,529)	0,144 (0,065, 0,318)
Riesgo relativo (95% CI)		0,674 (0,250, 1,816)	0,421 (0,150, 1,182)
Valor P		0,4355	0,1005
Índice de relapsos anualizado por paciente ^c			
N	41	37	38
Media (SD)	0,356 (0,858)	0,383 (0,992)	0,167 (0,465)
Mediana	0,000	0,000	0,000
Mín : Máx	0,00 : 4,12	0,00 : 4,62	0,00 : 2,16

- ^b El número total de relapsos confirmados que ocurrieron durante el estudio dividido por el número total de pacientes-años de seguimiento en el estudio.
- ^b Modelo Poisson con el número total de relapsos confirmados entre la fecha de aleatorización y la fecha de la última dosis como la variable de respuesta, tratamiento, estrato de dosis de IFN-beta y región como covariantes, y duración del estudio estandarizado transformado por log como una variable de desplazamiento.
- 5 ^c El número de relapsos confirmados para cada paciente dividido por el número de años de seguimiento en el estudio para ese paciente.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida, y una cantidad farmacéuticamente eficaz de interferón beta-1a o 1b.
2. El método según la reivindicación 1, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b.
3. Un método comprobado como clínicamente eficaz para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b.
4. Un método para reducir el número de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida y una cantidad farmacéuticamente eficaz de interferón beta-1a o 1b.
5. El método según la reivindicación 4, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b.
6. Un método comprobado como clínicamente eficaz para reducir el número de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b.
7. Un método clínicamente comprobado como seguro y eficaz para reducir el número de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, donde el método reduce más lesiones T1-Gd en el paciente que cuando el paciente recibe una dosis estable de interferón beta-1a o 1b sola.
8. Un método clínicamente comprobado como eficaz para reducir el número de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o

aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, donde el método reduce más lesiones T1-Gd en el paciente que cuando el paciente recibe una dosis estable de interferón beta-1a o 1b sola.

9. Un método comprobado como clínicamente eficaz para reducir el número de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, donde el número de lesiones T1-Gd en los pacientes tratados se reduce entre aproximadamente 82,6% y aproximadamente 84,6% en comparación con el número de lesiones en pacientes tratados con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b sola.

10. Un método comprobado como clínicamente eficaz para reducir el número de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, donde el número de lesiones T1-Gd en los pacientes tratados se reduce entre aproximadamente 82,8% y aproximadamente 84,4% en comparación con el número de lesiones en pacientes tratados con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b sola.

11. Un método para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b.

12. Un método comprobado como clínicamente eficaz para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de esclerosis múltiple, que comprende administrar a los pacientes aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b.

13. Un método para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en un paciente afectado por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 7 mg o aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, donde se reduce más volumen de lesiones T1-Gd en el paciente tratado por el método que en el paciente tratado con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b sola.

14. Un método comprobado como clínicamente eficaz para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, donde se reducen más volúmenes de lesiones T1-Gd en los pacientes que en pacientes tratados con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b sola.
15. Un método para reducir el volumen de lesiones T1-Gd en pacientes afectados por la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente aproximadamente 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta-1a o 1b, donde el volumen de lesiones T1-Gd en los pacientes tratados por el método se reduce entre aproximadamente 64,7% y aproximadamente 70,6% en comparación con el volumen de lesiones en pacientes tratados con una dosis estable de interferón beta-1a o 1b sola.
16. Un método para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple en pacientes que lo necesitan, que comprende administrar concurrentemente a los pacientes 7 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta 1a o 1b, donde aproximadamente 69,4% de los pacientes están libres de lesiones T1-Gd después de aproximadamente 24 semanas de tratamiento.
17. Un método para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple en pacientes que lo necesitan, que comprende administrar concurrentemente a los pacientes 7 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta 1a o 1b, donde aproximadamente 69,4% de los pacientes están libres de lesiones T1-Gd después de aproximadamente 48 semanas de tratamiento.
18. Un método para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple en pacientes que lo necesitan, que comprende administrar concurrentemente a los pacientes 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta 1a o 1b, donde aproximadamente 81,6% de los pacientes están libres de lesiones T1-Gd después de aproximadamente 24 semanas de tratamiento.
19. Un método para tratar la forma relapsante-remitente de la esclerosis múltiple en pacientes que lo necesitan, que comprende administrar concurrentemente a los pacientes 14 mg de teriflunomida una vez al día, y una dosis estable de interferón beta 1a o 1b, donde aproximadamente 76,3% de los pacientes están libres de lesiones T1-Gd después de aproximadamente 48 semanas de tratamiento.

RESUMEN

La presente invención se refiere al uso de la combinación de teriflunomida y su interferón beta para preparar un medicamento para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/041274

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/165 A61K38/21 A61P25/00
ADD.

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)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	O'CONNOR P W 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, 28 March 2006 (2006-03-28) , pages 894-900, XP002556504 ISSN: 1526-632X abstract table 2	1-19
Y	EP 1 935 416 A (AVENTIS PHARMA INC [US]) 25 June 2008 (2008-06-25) claim 1 ----- -/--	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

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

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

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

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

"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

"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

"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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 September 2010

Date of mailing of the international search report

14/09/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peris Antoli, Berta

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/041274

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PILZ G ET AL: "Modern multiple sclerosis treatment - what is approved, what is on the horizon" DRUG DISCOVERY TODAY, ELSEVIER, RAHWAY, NJ, US, vol. 13, no. 23-24, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 1013-1025, XP025658656 ISSN: 1359-6446 [retrieved on 2008-09-25] abstract page 1018, column 1, paragraph 5 - page 1019, column 1, paragraph 1 figure 4	1-19
Y	TALLANTYRE E ET AL: "Spotlight on teriflunomide." INTERNATIONAL MS JOURNAL / MS FORUM JUN 2008, vol. 15, no. 2, June 2008 (2008-06), pages 62-68, XP002556505 ISSN: 1352-8963 abstract	1-19
Y,P	WARNKE CLEMENS ET AL: "Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis." NEUROPSYCHIATRIC DISEASE AND TREATMENT 2009, vol. 5, 2009, pages 333-340, XP002556506 ISSN: 1176-6328 abstract	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/041274

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1935416	A	25-06-2008	
		AR 033459 A1	17-12-2003
		AT 396719 T	15-06-2008
		CA 2443285 A1	17-10-2002
		DK 1381356 T3	22-09-2008
		EP 1381356 A1	21-01-2004
		ES 2305287 T3	01-11-2008
		PA 8542901 A1	12-11-2003
		PT 1381356 E	24-07-2008
		SI 1381356 T1	31-12-2008
		WO 02080897 A1	17-10-2002
		UY 27244 A1	31-07-2002

 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 09305669.5 10/07/2009 EP 61/225,342 14/07/2009 US 61/286,148 14/12/2009 US 61/350,957 03/06/2010 US		(51) Int Cl: A61K 031/165 (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS U.S. LLC (72) Inventor(es) WILLIAM BYRNES Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10/02/2012 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 08/07/2010 No. de solicitud PCT/US2010/041274		(87) Publicación internacional Fecha: 13/01/2011 N° publicación: WO 2011/005907 A1	
(54) Título: USO DE LA COMBINACIÓN DE TERIFLUNOMIDA E INTERFERÓN BETA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE			

Resumen:

La presente invención se refiere al uso de la combinación de teriflunomida y su interferón beta para preparar un medicamento para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 000094

Bogotá D.C., Enero 02 de 2012 - 11:36:31

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	427470842	02/01/2012	17.045.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	170.000.00	170.000.00
				\$170.000.00

=====

SON: **CIENTO SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

 Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-002600- -00000-0000

 Fecha: 2012-01-10 09:57:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

C/O: 16185-841-006-1

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

, Enero 2 de 2012 - 11:36:36

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

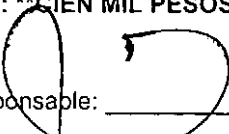
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 000245
		Bogotá D.C., Enero 02 de 2012 - 17:19:44

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	427470831	02/01/2012	63.604.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	1609 S.DISTINTIVOS PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	100.000.00 100.000.00
			<u>\$100.000.00</u>
			=====

SON: **CIEN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-002600- -00000-0000
Fecha: 2012-01-10 09:57:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

Colo: 16185-841-006-1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 000332

Bogotá D.C., Enero 02 de 2012 - 17:19:44

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	427470831	02/01/2012	63.604.000.00

*** 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

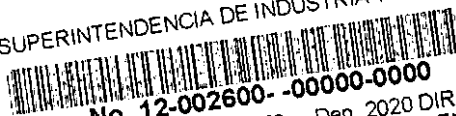
=====

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-002600-00000-0000

Fecha: 2012-01-10 09:57:53
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 65

C/o: 16185 - 841 - 006 - 1

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

Enero 2 de 2012 - 17:20:08



No. 12-002600- -00000-0000

Fecha: 2012-01-10 09:57:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

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 ☐