

009

PCT



BT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

89

10-158973



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO AGENTE PARA EL MANTENIMIENTO DE LA REMISION
INDUCIDA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 45/00

71. SOLICITANTE KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD

DOMICILIO Chiyoda-Ku, Tokyo, Japon

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

20-12-2010

Compro 11 Aug
12-01-2011



No. 10-158973- -00000-0000

Fecha: 2010-12-17 15:45:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 31

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

079

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **KYORIN PHARMACEUTICAL
CO., LTD.**

Dirección: 5, Kanda Surugadai 2-chome,
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8311, Japón

Nacionalidad o Domicilio: Chiyoda-ku, Tokyo,
Japón

Lugar de Constitución : Japón

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2009/059176 Fecha 19 de mayo de 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/142195 A1 Fecha 26 de noviembre de 2009

6 TITULO (54) AGENTE PARA EL MANTENIMIENTO DE LA REMISION INDUCIDA.

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 45/00

8

Prioridad

(33) País de Origen

JAPÓN

(32) Fecha

20 de mayo de 2008

(31) Número de Solicitud

2008-131634

SI

☒

NO

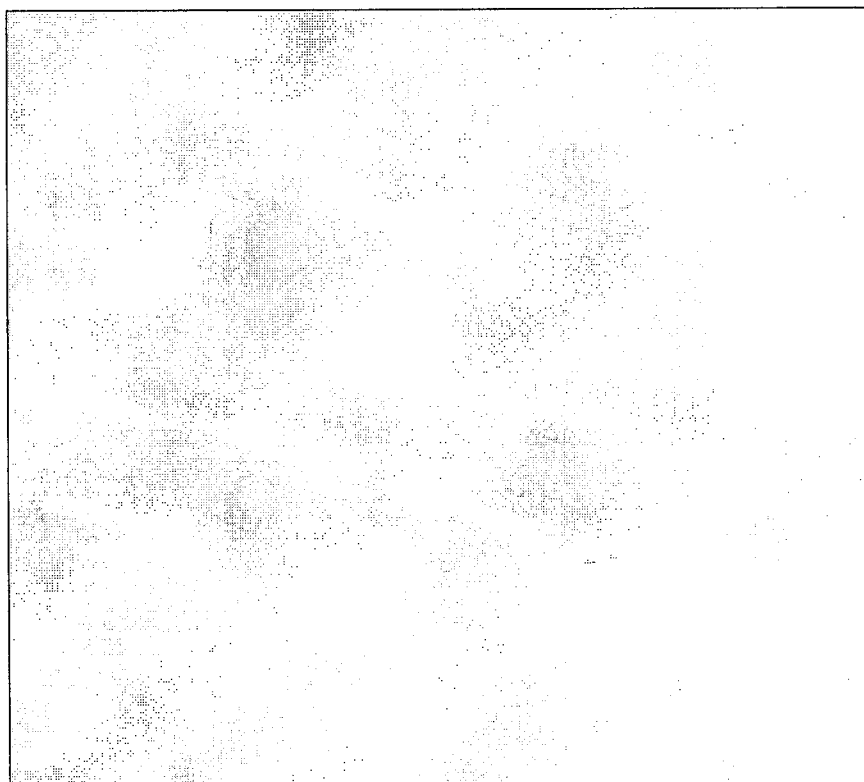
☐

9 Comprobante de pago No. 10-101.041 // 10-104.848 // 10-104.963 // 10-104.964

Fecha 29 de noviembre de 2010 // 09 de diciembre de 2010

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: _____

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXO
INVENTORES

1.) KURIYAMA, Kazuhiko

(C/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., LTD., 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, -Tochigi 3290114, Japon);

2.) KAGO, Tomoyuki

(C/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., LTD., 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, -Tochigi 3290114, Japon);

3.) YASUE, Tokutaro

(C/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., LTD., 1848, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, -Tochigi 3290114, Japon);

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-158973-00000-0000

Fecha: 2010-12-17 15:45:27

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,041

FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2010

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353180914	26/11/2010	85,235,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	49 INSCRIPCION DE LICENCIAS Y DERECH
			TOTAL :
			500,000.00
			500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3
P-2702

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 104,848
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-158973-00000-0000

Fecha: 2010-12-17 15:45:27
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 31

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	343200094	07/12/2010	37,075,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 890176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 104,963
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-158973- -00000-0000

Fecha: 2010-12-17 15:45:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 31

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	343200094	07/12/2010	37,075,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2,000.00
		TOTAL :	\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 104,964
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-158973-00000-0000

Fecha: 2010-12-17 15:45:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 31

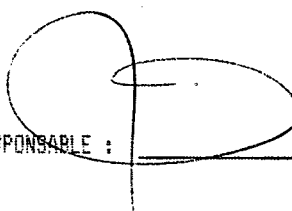
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	343200094	07/12/2010	37,075,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2,000.00
		TOTAL :	\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

6

COLOMBIA

P-1255

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 -Fax: (57 1) 6350824-Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

IRARU KOJO

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Japon

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8311 Japan

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los

días de

Firma / signature

Itaru KOJO, President

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Iraru KOJO

legal representative(s) of

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

an organization existing under the laws of

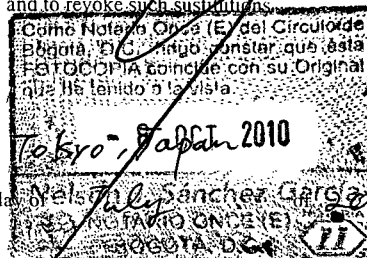
JAPAN

and in present execution of its business activity, domiciled at

5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8311 JAPAN

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

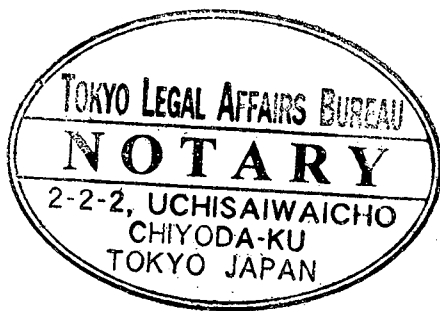


Registration No. 1644 , 2008

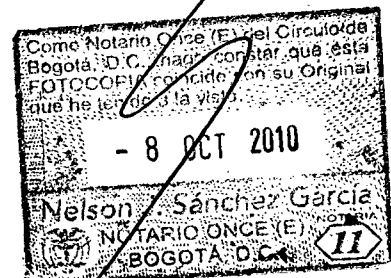
NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned Notary, do hereby certify that Ms. Yuko ORIMOTO, an agent of Mr. Itaru KOJO, President of KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD., who has been authorized to sign the attached document, has stated in my very presence that said Mr. Itaru KOJO acknowledged himself to have signed the attached document, and that his signature is genuine and authentic.

Dated this 25th day of July , 2008



Kiyoshi Nakajima
KIYOSHI NAKAJIMA
NOTARY



8

認

証

嘱託人杏林製薬株式会社代表取締役古城格の代理人折本優子は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成20年 7 月 25 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号

東京法務局所属

公証人
Notary

中島浩



HIROSHI NAKAJIMA

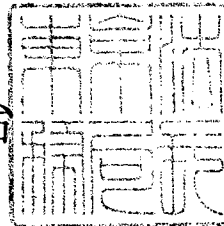
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成20年 7 月 25 日

東京法務局長

五十嵐義治



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

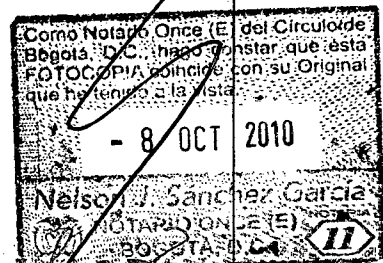
1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by HIROSHI NAKAJIMA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of HIROSHI NAKAJIMA, NOTARY

Certified

5. at Tokyo
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 08-Nº 002944
9. Seal/stamp:

6. JUL 25 2008

10. Signature



Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. **002944** de 25 de julio de 2008 expedida en Japón correspondiente a un documento de poder otorgado el 9 de julio de 2008 por la sociedad **KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, domiciliada en Tokio, Japón, con texto en inglés y su correspondiente en español (razón por la cual no se hace su traducción), firmado por Itaru Kojo, Presidente.

Registro No. 1644, 2008

CERTIFICADO NOTARIAL

Yo, el suscrito Notario, por medio del presente certifico que la señorita Yuko ORIMOTO, una agente del señor Itaru KOJO, Presidente de KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD., quien ha sido autorizado para firmar el documento anexo, ha indicado en mi presencia que dicho Itaru KOJO reconoció el mismo haber firmado el documento anexo y que su firma es genuina y auténtica.

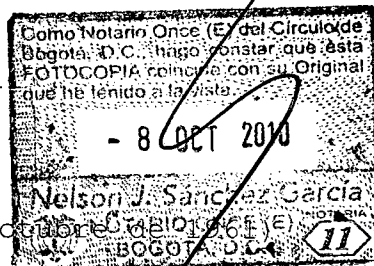
Fechado este día 25 de julio de 2008.

Firmado: Hiroshi Nakajima, Notario

Sello: Oficina de Asuntos Legales de Tokio, Notario, 2-2-2 Uchisaiwaicho, Chiyoda-ku, Tokio, Japón

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)



1. País: JAPÓN

Este documento público

2. Ha sido firmado por HIROSHI NAKAJIMA

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995
10

3. actuando en su capacidad de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de HIROSHI NAKAJIMA, Notario

Certificado

5. en Tokio

6. el 25 de julio de 2008

7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores

8. No. 002944

9. Sello/estampilla: (sello de Ministerio de Asuntos Exteriores de Japón

10. Firma: (firmado) Kazutoyo OYABE, por el Ministro de Asuntos Exteriores

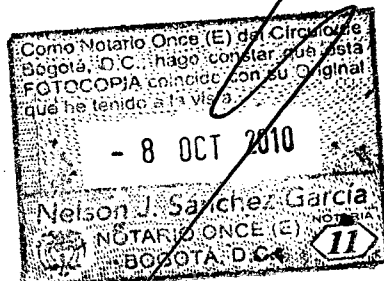
Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

126806
SECRETARIA DE ASUNTOS EXTERIORES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

2008 OCT 30 A 10:43
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO



Abstracto

Se ha dado a conocer un método para mantener la remisión inducida de una enfermedad inmune, la cual pueda aliviar o reducir cualquier efecto secundario y el dolor padecido por un paciente que sufre de la enfermedad. El método comprende llevar a cabo la inducción de la remisión de una enfermedad inmune utilizando un agente biológico o un agente inhibidor de la síntesis de ácido nucleico y luego utilizando un agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato en el paciente.

ESPECIFICACIÓN

Título del Invento: Agente para el Mantenimiento de la Remisión Inducida.

Campo Técnico

[0001]

El presente invento se relaciona con un agente terapéutico para el mantenimiento de la remisión en enfermedades inmunes y los métodos terapéuticos para el mantenimiento de la remisión.

Antecedentes de la Técnica

[0002]

El tratamiento de las enfermedades inmunes, tal como artritis reumatoide, ha experimentado recientemente una considerable transformación y la estrategia de tratamiento, en sí, se ha transformado. Dicha transformación ha sido inducida por el suministro de agentes antirreumáticos que han mostrado efectos clínicos excelentes, tal como el metrotexato, así como la presentación de las preparaciones biológicas que marcan un hito en los efectos clínicos y los efectos inhibidores de cualquier fractura articular. Sin embargo, sería casi imposible discontinuar el tratamiento después de la remisión de dicha enfermedad y consecuentemente, se tendría que continuar con la administración de tales agentes, inclusive después de la terapia de inducción de la remisión conforme a las presentes condiciones. Asimismo, los agentes antirreumáticos, tal como el metrotexato, podrían producir efectos secundarios serios y por lo tanto, los pacientes padeciendo de tal enfermedad, deberían someterse constantemente a exámenes médicos. Por otro lado, los agentes biológicos son por lo general administrados intravenosa o subcutáneamente y, el uso de los mismos, no es el preferido en vista de la calidad de vida de los pacientes.

Con este fin, el Documento de Patente 1 da a conocer el uso de un compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo que tiene una estructura de 2-amino-1,3-propanediol para el tratamiento de la artritis inducida por adyuvante.

Sin embargo, en el Documento de Patente 1, el compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo que tiene una estructura de 2-amino-1,3-propanediol se utiliza desde el inicio en combinación con un agente antiinflamatorio tal como el metrotexato; asimismo, el Documento de Patente 1 no da a conocer, de ninguna manera, la idea de que un agente antiinflamatorio se cambia a un compuesto de sulfuro de diarilo o a un compuesto de éter de diarilo con el fin de mantener las

condiciones en remisión inclusive después de haber conseguido la remisión en la enfermedad inmune tratada.

Literatura del Estado de la Técnica

Documento de Patente

[0003]

Documento de Patente 1: WO 2006/009092

Resumen del Invento

Problemas que el Invento Pretende Resolver

[0004]

De conformidad con el objeto del presente invento de proporcionar un método para el mantenimiento de la remisión inducida de una enfermedad inmune, que puede de manera significativa reducir los efectos secundarios y de igual modo reducir los dolores padecidos por los pacientes.

Medios de Solución de los Problemas

[0005]

Los inventores del presente invento han realizado estudios intensivos para conseguir el propósito del presente invento, encontrando que cualquier recurrencia de una enfermedad inmune específica en un paciente, en el cual se ha inducido la remisión de la enfermedad inmune, se puede inhibir naturalmente por medio del uso de un agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato y que, por lo tanto, concluyó con el presente invento.

Consecuentemente, el presente invento se relaciona con un agente para mantener la remisión después de la terapia de inducción de remisión de un paciente que padece de una enfermedad autoinmune por medio del uso de un agente biológico o de un agente inhibidor de la síntesis del ácido nucleico, el cual comprende un componente efectivo, un agonista del receptor de la esfingosina-1-fosfato.

Efectos del Invento

[0006]

Por lo tanto, el presente invento podría proporcionar un método para el mantenimiento de la remisión inducida de una enfermedad inmune que pueda

aliviar significativamente o reducir cualquier efecto secundario serio y de la misma forma reducir los dolores padecidos por los pacientes.

Breve Descripción de los Dibujos

[0007]

La Figura 1 es una gráfica que muestra el efecto (extremidad inyectada con un adyuvante) del cambio de MTX al compuesto 1, en un modelo de rata con artritis inducida por adyuvante. En esta figura, la marca ♦ representa los resultados observados en el grupo animal controlado inyectado con un adyuvante, la marca □ representa aquellos efectos observados en el grupo animal a quienes se les administró MTX durante el período comprendido desde el primer día (el día 0) hasta el día 10 y la administración del mismo a los animales de ensayo se discontinuó el día 11 y después del día 11; la marca △ representa los efectos observados en el grupo animal a quienes se les administró MTX de primero durante el período comprendido desde el día 0 hasta el día 10 y luego el compuesto 1 se administró a los animales de ensayo en lugar del MTX en y después del día 11 (hasta el día 24).

La Figura 2 es una gráfica que muestra el efecto (inyección libre de adyuvante en la extremidad) del cambio de MTX al compuesto 1, en un modelo de rata con artritis inducida por adyuvante. En esta figura, la marca ♦ representa los resultados observados en el grupo animal de control inyectados con un adyuvante, la marca □ representa aquellos resultados observados en el grupo animal a quienes se les administró MTX durante el período comprendido desde el primer día (el día 0) hasta el día 10 y la administración del mismo a los animales de ensayo se discontinuó el día 11 y después del día 11; la marca △ representa los efectos observados en el grupo animal a quienes se les administró MTX de primero durante el período comprendido desde el día 0 hasta el día 10 y luego el compuesto 1 se administró a los animales de ensayo en lugar del MTX el día 11 y después del día 11 (hasta el día 24).

La Figura 3 muestra las imágenes de los tejidos patológicos derivados de una extremidad inyectada con un adyuvante en el modelo de rata con artritis inducida por adyuvante. En esta figura, el símbolo A representa los efectos observados en un grupo animal de control inyectado con un adyuvante (observado el día 11); el símbolo B representa los efectos observados en el grupo animal a quienes se les administró el MTX durante el período comprendido desde el día 0 hasta el día 10 (observado el día 11); el símbolo C representa los efectos

observados en el grupo animal de control inyectado con un adyuvante (observado el día 25); el símbolo D representa los efectos observados en el grupo animal al cual se le administró MTX durante el período comprendido desde el día 0 hasta el día 10 (observado durante el día 25); el símbolo E representa los efectos observados en el grupo animal al cual se le administró de primero MTX durante el período comprendido desde el día 0 hasta el día 10 y luego se cambió de MTX al Compuesto I (observado durante el día 25); y el símbolo F representa los efectos observados en el grupo animal de control normal. Asimismo, la flecha indica el interior de la cavidad articular.

Forma para Poner en Práctica el Invento

[0008]

En el presente invento, el término “agente(s) biológico(s)” significa un agente que comprende una proteína, un anticuerpo o un péptido, que puede mostrar el efecto de inducción de remisión en las enfermedades inmunes y entre los ejemplos del mismo se incluye un receptor de la proteína soluble de fusión TNF, un anticuerpo o un receptor antagonista de la interleucina. Específicamente, se pueden enumerar por ejemplo, un anticuerpo quimérico anti-TNF α monoclonal (infliximab), proteína de fusión del receptor TNF (etanercept), un anticuerpo monoclonal humano anti-TNF (adalimumab), un anticuerpo humanizado anti receptor de IL-6 (tocilizumab), un antagonista del receptor IL-1, CTLA-4: proteína de fusión Ig (abatacept) y un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 (rituximab).

El término “agente inhibitorio de la síntesis del ácido nucleico” utilizado en el presente quiere decir un agente inhibitorio de la síntesis de ácido nucleico que presenta un efecto de inducción de remisión de una enfermedad inmune (asimismo, incluyendo un agente capaz de inhibir la síntesis de los ácidos nucleicos por medio de la inhibición de la síntesis del ácido fólico) y entre los ejemplos específicos del mismo se incluyen mizoribine, metrotexato y leflunomida.

[0009]

El método para la inducción de la remisión, que hace uso de estos agentes, se puede implementar de acuerdo con los procedimientos y/o las enseñanzas dadas a conocer por ejemplo en el “*Manual for the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis (Revised Edition): Manual for Diagnosis and Guideline for the Treatment on the basis of EBM*” (Juridical Foundation: the Endowment for

Rheumatism of Japan, editado por OCHI Takahiro, 2004) y "Guideline for the Implementation of TNF-Inhibitory Therapy for Rheumatoid Arthritis (RA) (Edición Revisada)", no obstante, los procedimientos a ser seleccionados pueden variar dependiendo del tipo de agentes utilizados.

[0010]

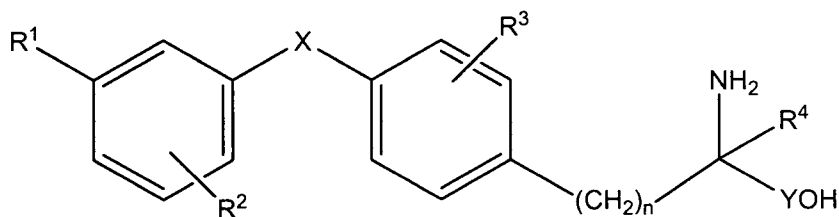
Se ha reportado que la esfingosina-1-fosfato (S1P) tiene, de forma simultánea, un efecto como mensajero secundario intracelular y un efecto como un mediador intracelular en combinación y que también participa en la transmisión de información por medio de la pluralidad de un conjugado de la proteína G del tipo receptor (Gen de Diferenciación Endotelial: EDG) presente en la superficie de la membrana celular (ver Documento no de Patente 1 y Documento no de Patente 3). Actualmente se conocen cinco subtipos de receptores S1P, Edg-1, Edg-5, Edg-6 y Edg-8 y también se hace referencia como S1P₁, S1P₃, S1P₂, S1P₄, y S1P₅, respectivamente. Los compuestos que se presentan en las actividades de los agonistas del receptor S1P pueden ser efectivos en una amplia variedad de enfermedades y consecuentemente, se han reportado diferentes tipos de compuestos que cuentan con dichas actividades.

Los agonistas del receptor S1P utilizados en el presente invento podrían también ser sales farmacéuticamente aceptables del mismo y por lo tanto, podrían de igual forma ser aquellos capaces de demostrar dichas actividades agonistas por medio de la fosforilización con la enzima esfingosina quinasa.

[0011]

Entre los ejemplos específicos de dichos agonistas del receptor S1P se incluyen los compuestos revelados en WO 03/029184, WO 03/029205, WO 04/026817, WO 4/074297, WO 05/044780, WO 08/018427 y WO 08/018447. Por ejemplo, se prefieren los compuestos por medio de la siguiente fórmula general y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0012]



[0013]

(En la fórmula general anterior R¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono los

cuales pueden ser sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo aralquilo (en particular, un grupo bencilo, o sus similares), un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometiloxi, un grupo fenoxi que puede tener un sustituyente, un grupo ciclohexilometiloxi, un grupo aralquilo, que puede tener un sustituyente, un grupo piridilmetiloxi, un grupo cinamiloxi, un grupo naftilometiloxi, un grupo fenoximetilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo alquiltio inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilosulfinilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilosulfonilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benziltio, un grupo acetilo, un grupo nitro o un grupo ciano.

R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, lo cual podría substituirse con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralquilo o un grupo aralquilo;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxi, un grupo fenilo, un grupo alcoxi metilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquiltio inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroximetilo, un grupo fenilo o un grupo aralquilo;

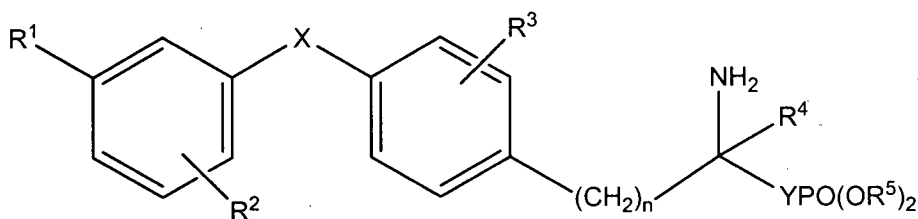
X representa a O, S, SO o SO_2 ;

Y representa a $-CH_2O-$, $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CF-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CFH-$, $-CH_2CF_2-$, or $-CH(OH)CF_2-$; y

n representa un número entero de entre 1 a 4); o

los compuestos representados por la siguiente fórmula general o sus sales farmacéuticamente aceptables;

[0014]



[0015]

(En la siguiente fórmula general R^1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, los cuales se pueden sustituir con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo aralquilo (en especial un grupo bencilo o un grupo parecido), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometiloxi, un grupo fenoxi que puede tener un sustituyente, un grupo ciclohexilometiloxi, un grupo aralquilo que puede tener un sustituyente, un grupo piridilmetiloxi, un grupo cinamiloxi, un grupo naftilometiloxi, un grupo fenoximetilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo alquiltio inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilosulfinilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilosulfonilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benziltio, un grupo acetilo, un grupo nitro o un grupo ciano;

R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que pueden ser sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralquilo o un grupo aralquilo;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxi, un grupo fenilo, un grupo metilo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquiltio inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquiltiometilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroximetilo, un grupo fenilo o un grupo aralquilo;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

X representa a O, S, SO o SO₂;

Y representa a CH₂O-, -CH₂-, -CH=CH-, -CH=CF-, -CH₂CH₂-, -CH₂CFH-, -CH₂CF₂-, or -CH(OH)CF₂-; y

n representa un número entero oscilando entre 1 a 4).

[0016]

El agonista del receptor S1P es por lo general administrado al paciente, sistemática o localmente, por medio de la vía oral o parenteral, aunque es preferible su administración oral debido a que se pueden aliviar los dolores del paciente.

[0017]

La dosis del agonista del receptor S1P puede variar dependiendo de diferentes factores tal como edad, peso corporal y síntomas de cada paciente en particular, así como el efecto terapéutico del agente, su ruta de administración y el período de tratamiento, pero el agonista del receptor S1P en una dosis de 0.1 mg a 1,000 mg para adulto se administra de una a varias veces al día cuando el agonista del receptor se administra por la vía oral, mientras que el agonista del receptor en una dosis de 0.01 mg a 100 mg para adulto se administra de una a varias veces al día cuando el agonista del receptor se administra por medio de la vía parenteral.

[0018]

Por ejemplo, cuando se administra el agonista del receptor S1P, se utiliza en la forma de una preparación sólida y líquida para uso interno, cuando se administra por la vía oral, así como por medio de inyección, se utiliza una preparación externa, y un supositorio cuando se administra parenteralmente.

[0019]

En el presente invento, los ejemplos de las enfermedades inmunes anteriores incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, el lupus erimatoso sistémico, la enfermedad de Crohn, el síndrome nefrótico, la esclerosis glomerular, la glomerulonefritis, la esclerosis múltiple, la miastenia seria, la artritis reumatoide, la soriasis, la dermatitis de contacto alérgica y la dermatitis atópica.

En el presente invento, el término "remisión" significa que cada enfermedad en particular no está completamente curada, pero los síntomas (por ejemplo, dolor, hinchazón y reacciones inflamatorias) de las mismas están temporal o permanentemente aliviados o han desaparecido.

20

[0020]

Tal como se discutió previamente, la inducción de la remisión de una enfermedad inmune se puede conseguir por medio del uso de un agente biológico o un agente inhibidor de la síntesis del ácido nucleico durante la etapa temprana y luego sustituyendo el agente del receptor a un agonista del receptor S1P con moderación, produciendo efectos secundarios después de la inducción de la remisión. Consecuentemente, esto permitirá el tratamiento de dicha enfermedad inmune y/o la prevención de cualquier reaparición de la enfermedad, lo cual es excelente en cuanto a efectos secundarios, ya que raras veces aparecen efectos secundarios serios que vengan acompañados por la reducción del dolor en el paciente. A este respecto, el término "sustitución" significa que el agonista del receptor S1P se utiliza o se administra a un paciente en lugar del agente biológico o el agente inhibitorio de la síntesis de ácido nucleico y, por consiguiente, el término no incluye el uso el uso simultaneo de dicho agente biológico o del agente inhibitorio de la síntesis de ácido nucleico y del agonista del receptor S1P de forma combinada. Esto se debe principalmente al hecho que la sustitución es para prevenir el suceso de cualquier efecto secundario del agente biológico o del agente inhibitorio de la síntesis de ácido nucleico. Casualmente, cuando se sustituye un agente biológico o un agente inhibitorio de la síntesis de ácido nucleico a un agonista del receptor S1P, el agente biológico o el agente inhibitorio de la síntesis de ácido nucleico podrían utilizarse temporalmente en combinación con el agonista del receptor S1P.

[0021]

Asimismo, el presente tratamiento no solamente inhibe el inicio de cualquier inflamación sistémica en un paciente, sino que también inhibe la reacción inflamatoria, inclusive en el lugar en el que se ha observado o detectado el síntoma de la artritis.

Mientras no esté limitado por alguna teoría específica, el mecanismo de acción del agonista del receptor S1P en el presente invento, se considerará tal como sigue:

En la articulación, infiltrada por células inflamatorias, tal como las células sensitivas T y/o macrófagos, el agente biológico que puede inhibir la aparición de cualquier inflamación y el agente inhibitorio de la síntesis de ácido nucleico, tal como el metrotexato, que actúa en las células inflamatorias que penetran dentro de la articulación y elimina las células inflamatorias desde el interior de la articulación. Asimismo, se previene el avance de la inflamación y por lo tanto, se

mantiene la remisión. Después de conseguir la remisión en un paciente, el agonista del receptor S1P utilizado en el presente invento puede inhibir cualquier penetración de las células inflamatorias dentro de la articulación por lo tanto, mantiene la posterior remisión de la inflamación sin tener la necesidad de utilizar un agente biológico o un agente inhibitorio de la síntesis de ácido nucleico. En otras palabras, la remisión de la inflamación se puede mantener de forma efectiva utilizando un agonista del receptor S1P, a menos que la infiltración de las células inflamatorias permanezca en la articulación.

Ejemplos

[0022]

El presente invento se describirá en más detalle a continuación, haciendo referencia a los ejemplos. Sin embargo, el presente invento no se limitará a dichos ejemplos en su totalidad.

[0023]

Ejemplo 1: Modelo de Rata con Artritis inducida por un Adyuvante

Se inyectaron por la vía intracutánea 0.05 mL (0.6 mg/animal) de una suspensión de células muertas de *M. butyricum* (12 mg/mL) en parafina líquida en las piernas derechas traseras de las ratas hembras de ocho (8) semanas de edad de la línea LEW/CrlCrlj (distribuido en el mercado por Japan Charles-River Co., Ltd.) para inducir la artritis (el día 0). Luego 0.5 mL (por peso corporal de 100 g) cada uno de una solución del agente preparada utilizando una celulosa de 0.5% de metilo (0.5% MC) se administró oralmente a cada uno de los animales de ensayo. Al grupo de control animal con adyuvante inyectado, se les administró únicamente el 0.5% de MC. Metrotexato (MTX, distribuido en el mercado Sigma Company) (0.1 mg/kg) se administró a cada animal de ensayo, una vez al día, durante un período comprendido desde el día 0 hasta el día 10, todos los días. En o después del día 11, (R)-2-amino-5- [2-cloro-4-(3-trifluoro metilfeniltio) fenilo]-2-metilo-1-pentanol clorhidrato (en lo sucesivo se le conocerá como "Compuesto 1") (1 mg/kg) se administró a los animales de ensayo, en lugar del metrotexato, una vez al día hasta durante 24 días, todos los días. La evaluación de la artritis se llevó a cabo siguiendo los siguientes procedimientos: Los volúmenes de las piernas derecha e izquierda traseras de cada animal en estudio se determinaron durante los días 0, 8, 11, 14, 18, 21 y 25 del período de prueba, utilizando un metro para determinar el volumen (MK-550 distribuido en el mercado por

22

Muromachi Machina, Co., Ltd.) y luego el porcentaje de aumento en el volumen de la pierna trasera se determinó para cada una de las piernas derecha e izquierda de cada animal de ensayo de forma individual. Luego se preparó un espécimen patológico (manchado con hematoxilina-eosina) de la articulación desde el extremo distal de la espinilla hasta el tarso para evaluar el grado de infiltración de las células inflamatorias dentro de la articulación.

[0024]

En el caso de la artritis inducida con un adyuvante, inflamación aguda, cuya etapa avanzada se observa alrededor del tercer día, se identifica en la pierna inyectada con un adyuvante y posteriormente se degenera de una vez. Posteriormente, la inflamación sistémica debido a la anormalidad inmunológica sistémica inicia durante el día 10 y como resultado, se manifiesta el síntoma inicial en la pierna no-inyectada conjuntamente con la pierna inyectada.

En el caso de la pierna inyectada, el síntoma de la artritis debido a la inyección adyuvante se identificó durante el día 8, la inflamación sistémica inició en y después del día 11 y se pronosticó el síntoma de la artritis (ver los datos representados en la Figura 1). En el caso del grupo animal al cual se le administró MTX durante el período comprendido desde el día 0 hasta el día 10, no se observó ningún aumento en el volumen de la pierna y el progreso de la artritis se inhibió durante el período comprendido desde el día 8 al día 11, pero cuando se dejó de administrar el MTX, el síntoma de la artritis de nuevo avanzó (ver los datos representados en la Figura 1). En el caso del grupo animal al cual se le administró MTX durante el período comprendido del día 0 al día 10 para eliminar el inicio de la artritis y luego se cambió el MTX por el Compuesto 1, inhibiendo el progreso de la artritis (ver los datos representados en la Figura 1).

[0025]

En la pierna no inyectada el síntoma de la artritis se identificó desde el día 11 (ver los datos representados en la Figura 2). En caso del grupo animal al cual se le administró MTX durante el período comprendido del día 0 al día 10, el inicio de la artritis se presentó cuando se dejó de administrar el MTX (ver los datos representados en la Figura 2). En el caso del grupo animal al cual se le administró primero MTX durante el período comprendido del día 0 al día 10 para eliminar el inicio de la artritis y luego se cambió el MTX al Compuesto 1, se logró eliminar el inicio de la artritis (ver datos representados en la Figura 2).

Por lo tanto, se encontró que el MTX podía eliminar el inicio y progreso de la artritis, pero la artritis avanzó de inmediato cuando se paró su administración.

23

El Compuesto 1, como un agonista del receptor S1P, podía mantener la condición de supresión de los síntomas de la artritis por medio del MTX.

[0026]

La Figura 3 muestra las imágenes de los tejidos patológicos de las articulaciones extendiéndose desde el extremo distal de la espinilla hasta el tarso. En el caso del grupo de control animal inyectado con un adyuvante, se identificó una notable infiltración de las células inflamatorias dentro de las articulaciones en las piernas inyectadas durante el día 11 (ver Figura 3^a), así como durante el día 25 (ver Figura 3C). En el grupo animal al cual se le administró el MTX durante el período comprendido del día 0 al día 10, se eliminó cualquier infiltración de células inflamatorias dentro de las articulaciones durante el día 11 (ver Figura 3B). Sin embargo, cuando se dejó de administrar el MTX, se identificó la infiltración evidente de células inflamatorias dentro de la articulación (ver Figura 3D). En el caso del grupo animal al cual se le administró por primera vez el MTX durante el período comprendido entre el día 0 al día 10 para eliminar el progreso de la artritis, y luego se les cambió el MTX por el Compuesto 1, se eliminó la infiltración de cualquier célula inflamatoria dentro de la articulación (ver Figura 3E).

Inclusive, en el caso de las piernas no inyectadas, en el grupo animal al cual se le administró de primero el MTX durante el período comprendido entre el día 0 al día 10, se encontró que se eliminaba cualquier infiltración de las células inflamatorias dentro de las articulaciones; eliminando el inicio de la artritis y luego cambiando el MTX por el Compuesto 1.

Campo de Aplicación

[0027]

El presente invento presenta un método para mantener la remisión inducida de una enfermedad inmune, el cual puede aliviar o reducir cualquier efecto secundario y los dolores sufridos por el paciente como consecuencia de la artritis.

24

Lo que se reivindica:

1. Un agente para mantener la remisión inducida después de inducir la remisión de una enfermedad inmune utilizando un agente biológico o un agente inhibidor de la síntesis de ácido nucleico, conteniendo un componente efectivo, un agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato.
2. El agente para mantener la remisión inducida tal como se especifica en la Reivindicación 1, en donde el agente biológico es una proteína soluble de fusión TNF, un anticuerpo o un receptor antagonista de la interleucina.
3. El agente para mantener la remisión inducida, tal como se especifica en la Reivindicación 1, en donde el agente inhibidor de la síntesis de ácido nucleico es mizorbina, metrotexato y leflunomida.
4. Un método para mantener la remisión inducida que comprende llevar a cabo la inducción de la remisión de una enfermedad inmune por medio de la administración de un agente biológico o un agente inhibidor de la síntesis de ácido nucleico a un paciente que sufre de la enfermedad y luego administrando un agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato al paciente.
5. Uso de un agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato para la preparación de un agente que permita mantener la remisión inducida, dicho agente utilizado después de la inducción de la remisión de una enfermedad inmune administrando un agente biológico o un agente inhibidor de la síntesis de ácido nucleico a un paciente que sufre de la enfermedad.

FIG.1

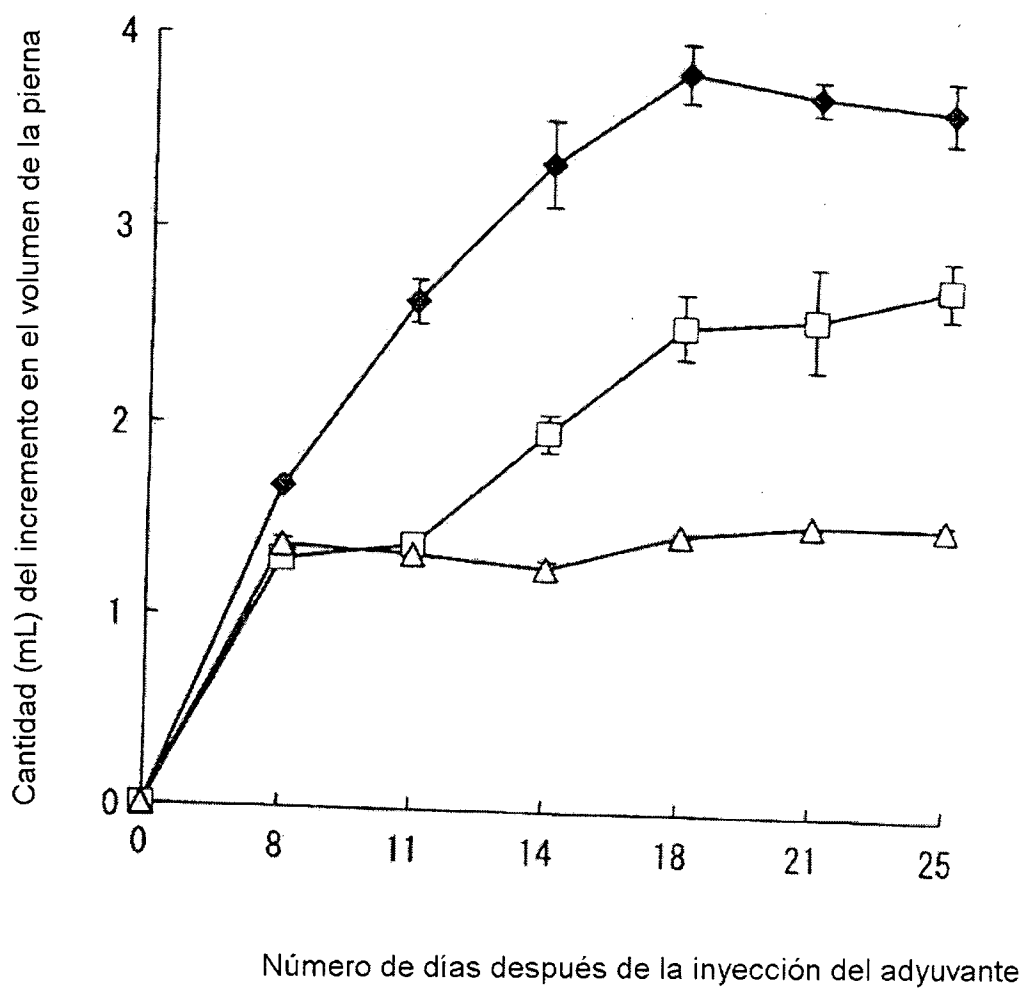
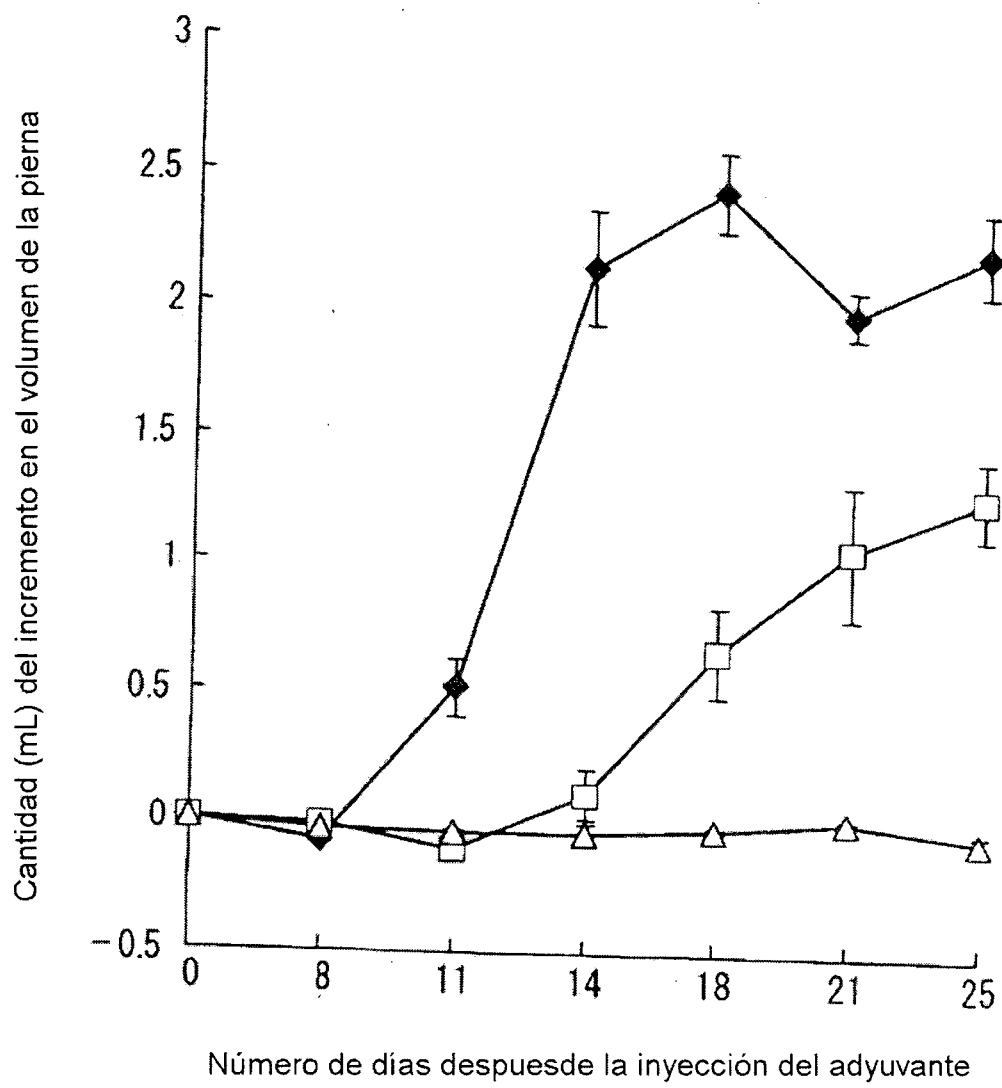
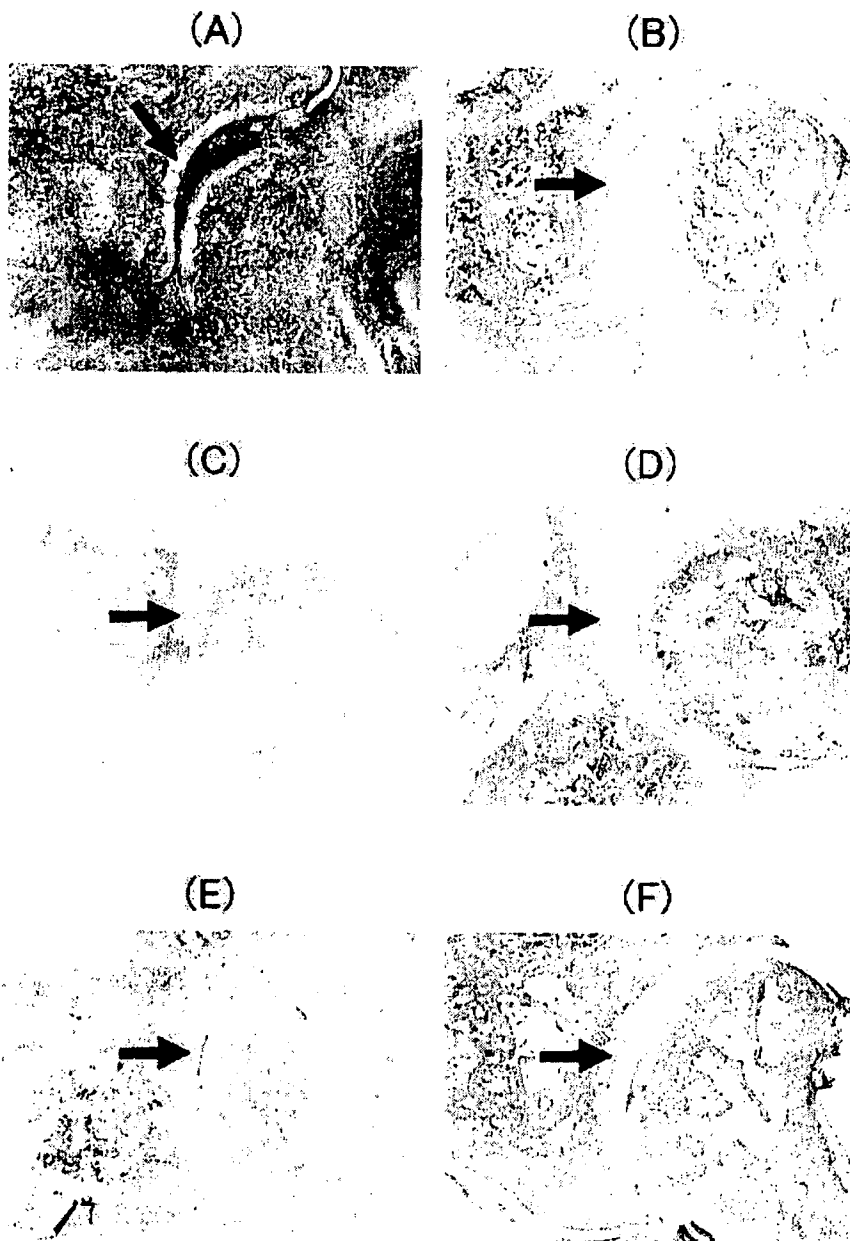


FIG.2



27

FIG.3



(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009 年 11 月 26 日(26.11.2009)

(10) 国際公開番号
WO 2009/142195 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) A61P 21/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/059176

(22) 国際出願日: 2009 年 5 月 19 日(19.05.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-131634 2008 年 5 月 20 日(20.05.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社(KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 栗山 和彦 (KURIYAMA Kazuhiko) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 1 8 4 8 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 加後 智之 (KAGO Tomoyuki) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 1 8 4 8 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 安江 徳太郎(YA-SUE Tokutarou) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀

郡野木町野木 1 8 4 8 杏林製薬株式会社
研究センター内 Tochigi (JP).

(74) 代理人: 熊倉 禎男, 外(KUMAKURA Yoshio et al.); 〒1008355 東京都千代田区丸の内 3 丁目 3 番 1 号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: AGENT FOR INDUCTION/MAINTENANCE OF REMISSION

(54) 発明の名称: 寛解導入維持剤

(57) Abstract: Disclosed is a method for inducing/maintaining remission of an immune disease, which can reduce serious adverse side effects and stress in a patient. After the induction of remission of an immune disease with a biological substance or a nucleic acid synthesis inhibitor, a sphingosine-1-phosphate receptor agonist is used.

(57) 要約: 重篤な副作用及び患者負担の軽減された免疫疾患の寛解導入維持方法を提供する。 生物学的薬剤又は核酸合成阻害剤による免疫疾患の寛解導入後に、スフィンゴシン-1-リン酸受容体アゴニストを使用する。

WO 2009/142195 A1

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

KUMAKURA Yoshio
NAKAMURA & PARTNERS
Shin-Tokyo Bldg.
3-1, Marunouchi 3-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 1008355
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 29 October 2010 (29.10.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference Y1Q0261	
International application No. PCT/JP2009/059176	International filing date (day/month/year) 19 May 2009 (19.05.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address YASUE Tokutarou c/o Research Center, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 1848, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 3290114 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address YASUE Tokutaro c/o Development Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 1848, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 3290114 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer HARA Megumi e-mail pt08.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 08
---	---

Facsimile No. +41 22 338 70 10

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/EM82CCLF0

30

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

KUMAKURA Yoshio
NAKAMURA & PARTNERS
Shin-Tokyo Bldg.
3-1, Marunouchi 3-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 1008355
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 29 October 2010 (29.10.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference Y1Q0261	
International application No. PCT/JP2009/059176	International filing date (day/month/year) 19 May 2009 (19.05.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address KURIYAMA Kazuhiko / KAGO Tomoyuki c/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 1848, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 3290114 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address KURIYAMA Kazuhiko / KAGO Tomoyuki c/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 3290114 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer HARA Megumi e-mail pt08.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 08
---	--



No. 10-158973- -00000-0000

Fecha: 2010-12-17 15:45:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 31

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 ☐