


Industria y
SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-277997-00000-0000

Fecha: 2013-11-26 16:48:50
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 24

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“MÉTODOS PARA TRATAR LA ESCLEROSIS
MÚLTIPLE Y PRESERVAR Y/O AUMENTAR EL CONTENIDO
DE MIELINA”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A01N 37/00**

71. SOLICITANTE **BIOGEN IDEC MA INC.**

DOMICILIO CAMBRIDGE, ESTADO DE
MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 26 NOV 2013



No. 13-277997- -00000-0000

Fecha: 2013-11-26 16:48:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 24

sivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/039721	Fecha 22/05/12
Publicación Internacional No.		WO 2012/162669 A1	Fecha 29/11/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"MÉTODOS PARA TRATAR LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y PRESERVAR Y/O AUMENTAR EL CONTENIDO DE MIELINA"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
A01N 37/00			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
4.	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
BIOGEN IDEC MA INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		14 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142, Estados Unidos de América.	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Cambridge	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		Massachusetts	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Estado de Massachussetts, Estados Unidos de América.
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. DAWSON		Katherine	Estados Unidos de América.
2. O'NEILL		Gilmore	
3. SANDROCK		Alfred	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	Massachusetts	Westwood	561 Canton Street, Westwood, MA 02090, Estados Unidos de América.
		Medford	2. 17 Grove Street, Medford, MA 02155, Estados Unidos de América.
		Newton	3. 316 Hartman Road, Newton, MA 02459, Estados Unidos de América.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Bogotá	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS		Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América		US	61/490,572	11/05/26
2. Estados Unidos de América		US	61/625,624	12/04/17
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de Internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-117412	Fecha 18-11-2013	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
				
ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante				
C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios: 47		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 42		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 18		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

- VER ANEXO CD
-

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: <u>13</u> / <u>11</u> / <u>26</u> AAAA MM DD		Recorrido: 3
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-277997-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El C.D. ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 10 ARCHIVOS. 10 EN FORMATO P.D.F, LOS CUALES FUERON PROCESADOS, UBICADO EN EL FOLIO 3.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 117412

Bogotá D.C., Noviembre 18 de 2013 - 16:49:09

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	590198696	18/11/2013	19.295.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-277997- -00000-0000

Fecha: 2013-11-26 16:48:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2 **A**

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

, Noviembre 18 de 2013 - 16:49:14



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-277997- -00000-0000

Fecha: 2013-11-26 16:48:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 24

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decision 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 ☐

**MÉTODOS PARA TRATAR LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y PRESERVAR Y/O
AUMENTAR EL CONTENIDO DE MIELINA**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Métodos para tratar la esclerosis múltiple en un sujeto, que incluyen: reducir la frecuencia de recidiva, reducir la tasa de recidiva anualizada, reducir el riesgo de la evolución de la discapacidad, reducir el número de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas, reducir el número de lesiones del gadolinio; y
10 métodos para preservar/aumentar el contenido de mielina en un sujeto que tiene esclerosis múltiple al administrar diariamente una composición que contiene un fumarato, tal como fumarato de dimetilo o fumarato de monometilo, al sujeto.

SECTOR: Medicina. Métodos y composiciones para tratar la esclerosis múltiple.

15

MÉTODOS PARA TRATAR LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y PRESERVAR Y/O AUMENTAR EL CONTENIDO DE MIELINA

Breve descripción de la invención

5

Los métodos que se proporcionan son a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance de las modalidades reivindicadas.

10

15

20

Se proporcionan métodos y composiciones para tratar a un sujeto que tiene esclerosis múltiple. En una modalidad, el sujeto tiene esclerosis múltiple, tal como esclerosis múltiple recidivante-remitente y se le administra alrededor de 480 mg por día de un fumarato (por ejemplo, fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo o una combinación de estos) durante un período de tiempo suficiente para lograr uno o más de los siguientes cambios: (a) frecuencia de recidiva reducida en el sujeto; (b) probabilidad de recidiva reducida en el sujeto; (c) tasa de recidiva anualizada reducida en el sujeto; (d) riesgo reducido de evolución de la discapacidad del sujeto; (e) número reducido de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas en el sujeto; (f) número reducido de lesiones hipointensas recientes en T1 no realizadas en el sujeto; y (g) número reducido de lesiones Gd+ en el sujeto; donde los cambios (a)-(g) se relacionan con un sujeto tratado con placebo.

25

En una modalidad, el sujeto tiene esclerosis múltiple, tal como esclerosis múltiple remitente-recurrente y se le administra alrededor de 480 mg por día de un fumarato (por ejemplo, fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo o una combinación de estos) durante un período de tiempo suficiente para lograr uno o más de los cambios (a)-(e) y (g) indicados anteriormente.

En una modalidad, el sujeto al que se le administró fumarato (por ejemplo, fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo o una combinación de estos) no ha recibido ningún tratamiento para esclerosis múltiple antes de ser tratado con fumarato.

5

En una modalidad, a un sujeto que tiene esclerosis múltiple recidivante-remitente se le administra alrededor de 480 mg por día de un fumarato (por ejemplo, fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo o una combinación de estos) durante un período de tiempo suficiente para lograr uno o más de los siguientes cambios: (a) tasa de recidiva anualizada reducida de al menos 30 %; (b) riesgo reducido de evolución de la discapacidad de al menos 30 %; y (c) número reducido de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas de al menos 65 % en el sujeto, donde los cambios (a)-(c) se relacionan con un sujeto tratado con placebo.

15

En otra modalidad, a un sujeto que tiene esclerosis múltiple recidivante-remitente se le administra alrededor de 720 mg de un fumarato (por ejemplo, fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo o combinaciones de estos) por día durante al menos 24 semanas.

20

En otra modalidad, a un sujeto que tiene esclerosis múltiple se le administra alrededor de 480 mg por día de un fumarato (por ejemplo, fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo o una combinación de estos) durante un período de tiempo suficiente para preservar y/o aumentar el contenido de mielina en el sujeto.

25

En una modalidad, a un sujeto menor de 40 años que tiene esclerosis múltiple se le administra alrededor de 480 mg por día de un fumarato (por ejemplo, fumarato

de dimetilo, fumarato de monometilo o combinaciones de estos) durante un período de tiempo suficiente para lograr uno o más de los siguientes cambios: (a) frecuencia de recidiva reducida en el sujeto; (b) probabilidad de recidiva reducida en el sujeto; (c) tasa de recidiva anualizada reducida en el sujeto; (d) riesgo
5 reducido de evolución de la discapacidad del sujeto; (e) número reducido de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas en el sujeto; (f) número reducido de lesiones hipointensas recientes en T1 no realizadas en el sujeto; y (g) número reducido de lesiones Gd+ en el sujeto; donde los cambios (a)-(g) se relacionan con un sujeto tratado con placebo.

10

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 informa la proporción de sujetos con recidiva con respecto a criterios de valoración primarios pre-especificados luego de un período de 96 semanas en un
15 primer ensayo clínico de Fase 3 en el que se les administró a sujetos con esclerosis múltiple recidivante-remitente un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis o fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis.

20 La Fig. 2 informa una distribución de recidivas de sujetos en un período de tiempo de 2 años en un primer ensayo clínico de Fase 3 en el que se les administró a sujetos con esclerosis múltiple recidivante-remitente un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis o fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis.

25

La Fig. 3 informa un riesgo de recidiva luego de un período de 60 semanas en un ensayo clínico de Fase 3 en el que se les administró a sujetos con esclerosis múltiple recidivante-remitente un placebo o fumarato de dimetilo (BG-12).

La Fig. 4 informa una evolución de la discapacidad luego de un período de tiempo de 96 semanas en el que se les administró a sujetos con esclerosis múltiple recidivante-remitente un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (5 (BID), 240 mg por dosis o fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis.

La Fig. 5 informa una distribución de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas luego de un período de tiempo de 2 años en un primer ensayo clínico 10 de Fase 3 en el que se les administró a sujetos con esclerosis múltiple recidivante-remitente un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis o fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis.

La Fig. 6 informa una distribución de lesiones Gd+ recientes observadas en 15 sujetos en un primer ensayo clínico de Fase 3 realizado durante un período de tiempo de 2 años en el que se les administró a sujetos con esclerosis múltiple recidivante-remitente un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis o fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis.

20

La Fig. 7 ilustra un cambio promedio en la relación de transferencia de magnetización ("RTM") desde el punto de referencia en el cerebro completo ("WB") observado en sujetos en un primer ensayo clínico de Fase 3 realizado durante un período de tiempo de 2 años en el que se les administró a sujetos con 25 esclerosis múltiple recidivante-remitente un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis o fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis.

La Fig. 8 ilustra un cambio promedio en la relación de transferencia de magnetización ("RTM") desde el punto de referencia en tejido cerebral de apariencia normal ("NABT") observado en sujetos en un primer ensayo clínico de Fase 3 realizado durante un período de tiempo de 2 años en el que se les administró a sujetos con esclerosis múltiple recidivante-remitente un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis o fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis.

La Fig. 9 informa una tasa de recidiva anualizada observada en sujetos en un segundo ensayo clínico de Fase 3 realizado durante un período de tiempo de 2 años en el que se les administró a sujetos con esclerosis múltiple recidivante-remitente un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis, fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis o 20 mg de acetato de glatiramer una vez al día.

La Fig. 10 informa una distribución de recidivas observada en sujetos en un segundo ensayo clínico de Fase 3 realizado durante un período de tiempo de 2 años en el que se les administró a sujetos con esclerosis múltiple recidivante-remitente un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis, fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis o 20 mg de acetato de glatiramer una vez al día.

La Fig. 11 informa la proporción de sujetos con recidiva con respecto a criterios de valoración primarios pre-especificados luego de un período de 96 semanas en un segundo ensayo clínico de Fase 3 en el que se les administró a sujetos con esclerosis múltiple recidivante-remitente un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12)

dos veces al día (BID), 240 mg por dosis, fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis o 20 mg de acetato de glatiramer una vez al día.

La Fig. 12 informa el tiempo con respecto a una evolución de discapacidad confirmada de 12 semanas en un segundo ensayo clínico de Fase 3 en el que se les administró a sujetos con esclerosis múltiple recidivante-remitente un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis, fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis o 20 mg de acetato de glatiramer una vez al día.

10

La Fig. 13A informa una distribución de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas luego de un período de tiempo de 2 años en un segundo ensayo clínico de Fase 3 en el que se les administró a sujetos con esclerosis múltiple recidivante-remitente un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis, fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis, o 20 mg de acetato de glatiramer una vez al día.

La Fig. 13B informa una distribución de lesiones hipointensas en T1 recientes luego de un período de tiempo de 2 años en un segundo ensayo clínico de Fase 3 en el que se les administró a sujetos con esclerosis múltiple recidivante-remitente un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis, fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis, o 20 mg de acetato de glatiramer una vez al día.

La Fig. 14 informa un número promedio de lesiones Gd+ observado en sujetos en un segundo ensayo clínico de Fase 3 realizado durante un período de tiempo de 2 años en el que se les administró a sujetos con esclerosis múltiple recidivante-

remitente un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis, fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis o 20 mg de acetato de glatiramer una vez al día.

5 La Fig. 15A informa el cambio porcentual promedio desde el punto de referencia en el volumen de lesiones hiperintensas en T2 observado luego de 1 año en sujetos de un segundo ensayo clínico de Fase 3 en el que se les administró a los sujetos un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis, fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis,
10 o 20 mg de acetato de glatiramer una vez al día.

La Fig. 15B informa el cambio porcentual promedio desde el punto de referencia en el volumen de lesiones hiperintensas en T2 observado luego de 2 años en sujetos de un segundo ensayo clínico de Fase 3 en el que se les administró a los
15 sujetos un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis, fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis, o 20 mg de acetato de glatiramer una vez al día.

La Fig. 16A informa el cambio porcentual promedio desde el punto de referencia
20 en el volumen de lesiones hipointensas en T1 observado luego de 1 año en sujetos de un segundo ensayo clínico de Fase 3 en el que se les administró a los sujetos un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis, fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis, o 20 mg de acetato de glatiramer una vez al día.

25

La Fig. 16B informa el cambio porcentual promedio desde el punto de referencia en el volumen de lesiones hipointensas en T1 observado luego de 2 años en

sujetos de un segundo ensayo clínico de Fase 3 en el que se les administró a los sujetos un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis, fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis, o 20 mg de acetato de glatiramer una vez al día.

5

La Fig. 17 informa el volumen promedio de lesiones Gd⁺ observado luego de 2 años en sujetos de un segundo ensayo clínico de Fase 3 en el que se les administró a los sujetos un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis, fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis, o 20 mg de acetato de glatiramer una vez al día.

10

La Fig. 18A informa el cambio porcentual promedio desde el punto de referencia en el volumen de cerebro completo observado luego de 2 años en sujetos de un segundo ensayo clínico de Fase 3 en el que se les administró a los sujetos un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis, fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis, o 20 mg de acetato de glatiramer una vez al día.

15

La Fig. 18B informa el cambio porcentual promedio desde el punto de referencia en el volumen de cerebro completo observado entre la semana 24 y el año 2 de un segundo ensayo clínico de Fase 3 en el que se les administró a los sujetos un placebo, fumarato de dimetilo (BG-12) dos veces al día (BID), 240 mg por dosis, fumarato de dimetilo (BG-12) tres veces al día (TID), 240 mg por dosis, o 20 mg de acetato de glatiramer una vez al día.

20

25

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Todos los varios aspectos, modalidades y opciones descritas en la presente se pueden combinar en cualquier y todas las variaciones.

5

Tal como se usa en la presente, "un/a" significa uno/a o más a menos que se especifique lo contrario.

10

Los términos abiertos tales como "incluye", "que incluye", "contiene", "que contiene" y similares significan "comprende".

15

El término "tratar" se refiere a administrar una terapia en una cantidad, manera o modo eficaz para mejorar una afección, síntoma o parámetro asociado a un trastorno o para evitar la evolución de un trastorno, ya sea hasta un grado estadísticamente significativo o hasta un grado detectable por un experto en la técnica. Una cantidad, manera o modo eficaz puede variar dependiendo del sujeto y se puede adaptar al sujeto. Para los trastornos neurológicos descritos en la presente, los tratamientos brindados por los métodos descritos en la presente tienen como objetivo mejorar las condiciones (o disminuir los efectos perjudiciales) de los trastornos y no necesariamente eliminan o curan los trastornos por completo.

20

Los términos en esta solicitud prevalecerán en caso de conflicto con un término de una publicación que se incorpora mediante esta referencia.

25

El término "o" puede ser conjuntivo o disyuntivo.

El término "placebo" se refiere a una composición sin agente activo (por ejemplo, fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo o una combinación de estos). Las composiciones placebo se pueden preparar mediante métodos conocidos, incluyendo aquellos descritos en la presente.

5

El término "EDSS" se refiere a un Escala Expandida del Estado de Discapacidad. La escala EDSS va de 0 a 10 y es:

10	0 Examen neurológico normal (todo grado 0 en sistemas funcionales [FS]; grado cerebral 1 aceptable)
	1 Sin discapacidad, mínimos signos en 1 FS (es decir, grado 1 excluyendo el grado cerebral 1)
	1,5 Sin discapacidad, mínimos signos en >1 FS (>1 grado 1 excluyendo el grado cerebral 1)
15	2 Discapacidad mínima en 1 FS (1 FS grado 2, otros 0 o 1)
	2,5 Discapacidad mínima en 2 FS (2 FS grado 2, otros 0 o 1)
	3 Discapacidad moderada en 1 FS (1 FS grado 3, otros 0 o 1), o discapacidad leve en 3-4 FS (3-4 FS grado 2, otros 0 o 1) aunque completamente ambulante
20	3.5 Completamente ambulante pero con discapacidad moderada en 1 FS (1 FS grado 3) y 1-2 FS grado 2; o 2 FS grado 3; o 5 FS grado 2 (otros 0 o 1)
25	4 Completamente ambulante sin ayuda, autosuficiente, activo unas 12 horas diarias a pesar de una discapacidad relativamente grave que consiste en un 1 FS grado 4 (otros 0 o 1) o combinaciones de grados menores que exceden los límites de etapas previas. Capaz de caminar unos 500 m sin ayuda o descanso.

- 4.5 Completamente ambulante sin ayuda, activo la mayor parte del día, capaz de trabajar un día entero, pero puede tener alguna limitación en la actividad total o puede requerir asistencia mínima; caracterizado por discapacidad relativamente grave, que consiste generalmente en 1 FS
- 5 grado 4 (otros 0 o 1) o combinaciones de grados menores que exceden los límites de los etapas previas. Capaz de caminar unos 300 m sin ayuda o descanso.
- 5 Ambulante sin ayuda o descanso en alrededor de 200 m;
- 10 discapacidad suficientemente grave como para dificultarle las actividades del día entero (por ejemplo, trabajar el día entero sin medidas especiales). (Los equivalentes habituales de FS son 1 grado 5 solo, otros 0 o 1; o combinaciones de grados menores, que generalmente exceden las especificaciones de la etapa 4,0).
- 15 5,5 Ambulante sin ayuda o descanso en alrededor de 100 m, discapacidad suficientemente grave como para impedirle las actividades del día entero. (Los equivalentes habituales de FS son 1 grado 5 solo, otros 0 o 1; o combinaciones de grados menores, que generalmente exceden las de la etapa 4,0).
- 20 6 Ayuda constante intermitente o unilateral (bastón o muletas) necesaria para caminar alrededor de 100 metros con o sin descanso. (Los equivalentes habituales de FS son combinaciones con >2 FS grado 3+)
- 6,5 Ayuda bilateral constante (bastón o muletas) necesaria para caminar alrededor de 20 m sin descanso. (Los equivalentes habituales de FS son
- 25 combinaciones con >2 FS grado 3+)
- 7 Incapaz de caminar más de alrededor de 5 m incluso con ayuda, esencialmente relegado a la silla de ruedas; capaz de mover las ruedas de

una silla estándar y se traslada solo; activo en la silla de ruedas unas 12 horas al día. (Los equivalentes habituales de FS son combinaciones con >1 FS grado 4+; rara vez, grado 5 piramidal solo)

5 7,5 Incapaz de dar más de un par de pasos; relegado a una silla de ruedas, puede necesitar ayuda para trasladarse; capaz de mover las ruedas de una silla estándar, pero no puede hacerlo durante todo el día; puede necesitar silla motorizada. (Los equivalentes habituales de FS son combinaciones con >1 FS grado 4+)

10 8 Esencialmente relegado a la cama o silla o deambular en silla de ruedas, pero capaz de permanecer fuera de la cama gran parte del día; capaz de realizar muchas de las funciones de cuidado personal; generalmente conserva el uso eficaz de los brazos. (Los equivalentes habituales de FS son combinaciones, generalmente 4+ en varios sistemas)

15 8.5 Esencialmente relegado a la cama la mayor parte del día; conserva algo de uso efectivo en el o los brazos; conserva algunas funciones de cuidado personal. (Los equivalentes habituales de FS son combinaciones, generalmente 4+ en varios sistemas)

20 9 Paciente imposibilitado postrado en cama; puede comunicarse y comer. (Los equivalentes habituales de FS son combinaciones, mayormente grado 4+)

9.5 Paciente totalmente imposibilitado postrado en cama; incapaz de comunicarse eficazmente o comer/tragar. (Los equivalentes habituales de FS son combinaciones, casi todos grado 4+)

25 10 Muerte debido a la esclerosis múltiple

Discusión

La esclerosis múltiple (“EM”) es una enfermedad autoinmunitaria con la actividad autoinmunitaria dirigida contra los antígenos del sistema nervioso central (“SNC”). La enfermedad se caracteriza por la inflamación en partes del SNC, lo que conduce a la pérdida del revestimiento de mielina alrededor de los axones de las neuronas (desmielinización), la pérdida axonal y la muerte eventual de las neuronas, los oligodendrocitos y las células gliales. Para una extensa reseña de la EM y de las terapias actuales, véase, por ej., *McAlpine's Multiple Sclerosis*, by Alastair Compston *et al.*, 4ª edición, Churchill Livingstone Elsevier, (2006).

Un estimado de 2.500.000 personas en el mundo padecen EM. Es una de las enfermedades más comunes del SNC en adultos jóvenes. La EM es una enfermedad crónica, progresiva, que causa discapacidad, que generalmente ataca a sus víctimas poco después de la adolescencia, cuyo diagnóstico se realiza generalmente entre los 20 y 40 años de edad, aunque el comienzo puede ocurrir antes. La enfermedad no es directamente hereditaria, aunque la susceptibilidad genética contribuye en su desarrollo. La EM es una enfermedad compleja con fenotipo heterogéneo clínico, patológico e inmunológico.

Existen cuatro tipos principales de EM: 1) EM recidivante-remitente (“EM-RR”), caracterizada por las recidivas claramente definidas con recuperación completa o con secuelas y déficit residual tras la recuperación; períodos entre las recidivas de la enfermedad caracterizados por ausencia de evolución de la enfermedad; 2) EM secundaria progresiva (“EM-SP”), caracterizada por el transcurso inicial recidivante-remitente seguido por evolución con o sin recidivas ocasionales, remisiones menores y mesetas; 3) EM primaria progresiva (“EM-PP”), caracterizada por la evolución de la enfermedad desde el comienzo con mesetas ocasionales y mejoras menores temporales reconocidas; y 4) EM progresiva

recidivante (“EM-PR”) caracterizada por comienzo progresivo de la enfermedad, con claras recidivas agudas, con o sin recuperación total; los períodos entre las recidivas caracterizadas por evolución continua.

5 Clínicamente, la enfermedad con frecuencia se presenta como una enfermedad recidivante-remitente y, en menor medida, como evolución estable de discapacidad neurológica. La EM recidivante-remitente se presenta en forma de ataques recurrentes de disfunción neurológica focal o multifocal. Los ataques pueden ocurrir, disminuirse y repetirse de forma aparentemente aleatoria a lo largo
10 de muchos años. La remisión a menudo es incompleta y como se presenta un ataque tras otro, da como resultado una disminución gradual de la evolución con déficit neurológico permanente en aumento. El transcurso normal de la EM-RR se caracteriza por recidivas repetidas asociadas, para la mayoría de los pacientes, al comienzo eventual de la evolución de la enfermedad. El transcurso posterior de la
15 enfermedad es impredecible, aunque la mayoría de los pacientes con una enfermedad recidivante-remitente eventualmente desarrollará una enfermedad secundaria progresiva. En la etapa recidivante-remitente, las recidivas se alternan con períodos de inactividad clínica y pueden estar marcadas por secuelas o no, dependiendo de la presencia de déficits neurológicos entre los episodios. Los
20 períodos entre las recidivas durante la fase de recidiva-remisión son clínicamente estables. Por otro lado, los pacientes con EM progresiva exhiben un aumento estable en los déficits, tal como se definió anteriormente y ya sea desde el comienzo o luego de un período de episodios, pero esta denominación no impide la aparición adicional de nuevas recidivas.

25

La patología de la EM se ve reflejada, en parte, mediante la formación de lesiones inflamatorias focales desmielinizantes en la sustancia blanca, que son los sellos

distintivos en pacientes con enfermedad aguda y recidivante. En pacientes con enfermedad progresiva, el cerebro se ve afectado en un sentido más global, con daño difuso pero extendido (principalmente axonal) en la sustancia blanca de apariencia normal y desmielinización también en la materia gris, particularmente, en la corteza.

Las terapias más actuales para la EM tienen como objetivo la reducción de la inflamación y la supresión o modulación del sistema inmunitario. A partir de 2006, los tratamientos disponibles para la EM reducen la inflamación y el número de nuevos episodios pero no todos los tratamientos tienen un efecto en la evolución de la enfermedad. Una cantidad de ensayos clínicos han demostrado que la supresión de la inflamación en la EM crónica rara vez limita de manera significativa la acumulación de discapacidad a través de la evolución sostenida de la enfermedad, lo que sugiere que el daño y la inflamación neuronal son patologías independientes. Por lo tanto, en etapas avanzadas de la EM, la neurodegeneración parece evolucionar incluso en ausencia de inflamación significativa. Por lo tanto, reducir la desmielinización o promover la remielinización del SNC como mecanismo de reparación, o prevenir de otra forma la pérdida axonal y la muerte neuronal son algunas de las metas importantes para el tratamiento de la EM, especialmente, en el caso de las formas progresivas de la EM, tal como la EM-SP.

Los ésteres de ácido fumárico, tal como fumarato de dimetilo ("DMF"), se han propuesto previamente para el tratamiento de la EM (véase, por ej., Schimrigk et ál., *Eur. J. Neurol.*, 2006, 13(6):604-10; *Drugs R&D*, 2005, 6(4):229-30; patente estadounidense N.º 6,436,992).

El DMF y el fumarato de monometilo ("MMF") pueden ejercer efectos neuroprotectores tal como la reducción de la desmielinización y el daño axonal en un modelo de EM de ratón con características específicas de las etapas avanzadas de formas crónicas de la EM. Aunque existen muchos modelos bien
5 caracterizados de roedores y primates para la EM, recién ahora se han identificado las características específicas de EM progresiva en modelos de animales selectos. En las condiciones analizadas, los efectos neuroprotectores de DMF y MMF parecieron ser independientes de su efecto, si lo hubiera, en la inflamación, lo que sugiere que el uso de estos compuestos puede ser ventajoso
10 en el tratamiento de patologías que exhiben neurodegeneración progresiva incluso en ausencia de un componente inflamatorio sustancial.

Se proporciona un método para tratar a un sujeto con esclerosis múltiple que comprende administrarle al sujeto un fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o
15 combinaciones de estos). Una modalidad incluye reducir la frecuencia de recidiva en el sujeto; o reducir la probabilidad acumulativa de recidiva en el sujeto; o reducir la tasa de recidiva anualizada en el sujeto; o reducir el riesgo de evolución de la discapacidad en el sujeto; o reducir el número de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas en el sujeto; o reducir el número de lesiones
20 hipointensas recientes en T1 no realizadas en el sujeto; o reducir el número de lesiones Gd+ en el sujeto; donde las reducciones se relacionan con un sujeto tratado con placebo que comprende administrarle al sujeto un fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos). En una modalidad, el sujeto al que se le administró el fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de
25 estos) no ha recibido ningún tratamiento para esclerosis múltiple antes de ser tratado con el fumarato. En otra modalidad, el sujeto en tratamiento con el fumarato tiene menos de 40 años.

También se proporciona un método para preservar y/o aumentar el contenido de mielina en un sujeto que tiene esclerosis múltiple que comprende administrarle alrededor de 480 mg por día de un fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) al sujeto durante un período de tiempo suficiente para preservar y/o aumentar el contenido de mielina.

“Preservar y/o aumentar el contenido de mielina” significa que el nivel del contenido de mielina en un grupo de sujetos tratados con fumaratos (por ejemplo, DMF, MMF o una combinación de estos) es en promedio mayor que el nivel del contenido de mielina en un grupo de sujetos tratados con placebo. Los fumaratos (por ejemplo, DMF) pueden reducir la velocidad de pérdida de la mielina en un sujeto y/o conducir a la regeneración de la mielina. Cualquiera de los mecanismos puede conducir a los resultados observados en el Ejemplo 5.

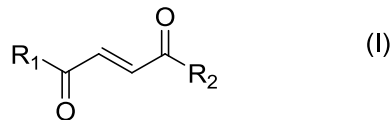
15

En una modalidad, el contenido de mielina de un grupo de sujetos tratados con DMF se preserva y/o aumenta con respecto al de un grupo de sujetos que reciben placebo con una mejora promedio de 0,5 % y puede ser de hasta alrededor de 1 %, en función de la relación de transferencia de magnetización (RTM) del cerebro completo, luego de un período de tiempo de tratamiento prolongado (por ejemplo, 1 año, 2 años, 5 años o más).

El fumarato puede ser, por ejemplo, un compuesto que se convierte en hidrógeno fumarato de metilo *in vivo* luego de la administración. En una modalidad, solo parte del fumarato presente en una composición farmacéutica se convierte en hidrógeno fumarato de metilo *in vivo*. En una modalidad, el fumarato es fumarato de dimetilo, fumarato de monometilo, ácido fumárico, una sal de fumarato de

25

monometilo, una sal de ácido fumárico o cualquier combinación de estos. En otra modalidad, el fumarato puede ser un compuesto de fórmula (I):

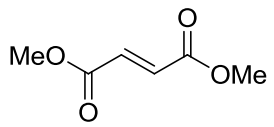


5

donde R_1 y R_2 son independientemente OH , O^- , alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. El alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ se puede seleccionar de, por ejemplo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$, alcoxi $\text{C}_2\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_2\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_2\text{-C}_5$ o alcoxi $\text{C}_2\text{-C}_6$ y puede ser lineal o ramificado. En aun otra modalidad, el fumarato es fumarato de dialquilo.

10

En una modalidad, los métodos descritos anteriormente comprenden administrar DMF. DMF tiene la estructura:



15

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal de un catión metálico. El metal en el catión metálico puede ser un metal alcalino, alcalinotérreo o de transición tales como Li, Na, K, Ca, Zn, Sr, Mg, Fe o Mn.

20 Algunas modalidades de la invención contemplan intervalos numéricos. Cada intervalo numérico proporcionado en la presente incluye los criterios de valoración del intervalo como modalidades de la invención individuales. Cuando se proporciona un intervalo numérico, todos los valores individuales y subintervalos dentro de estos se encuentran presentes como si estuvieran explícitamente
25 detallados.

En algunas modalidades, cualquiera de los métodos descritos anteriormente incluyen tratar a un sujeto con un fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos). En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) se puede administrar en una cantidad que varía de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg (por ejemplo, de alrededor de 2,5 mg/kg a alrededor de 20 mg/kg o de alrededor de 2,5 mg/kg a alrededor de 15 mg/kg). La cantidad de fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) que se administre también variará, tal como lo notará el experto en la técnica, según la vía de administración, el uso de excipientes y la posibilidad de la utilización conjunta con otros tratamientos terapéuticos que incluyen el uso de otros agentes terapéuticos.

Por ejemplo, se le puede administrar un fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) a un sujeto, por ejemplo, en forma oral, en una cantidad de alrededor de 0,1 g a alrededor de 1 g por día o, por ejemplo, en una cantidad de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg por día. El fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) se puede administrar, por ejemplo, en una cantidad de alrededor de 120 mg por día a alrededor de 240 mg por día, de alrededor de 120 mg por día a alrededor de 480 mg por día, o de alrededor de 120 mg por día a alrededor de 720 mg por día.

Por ejemplo, se pueden administrar 720 mg de fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) por día, en administraciones separadas de 2, 3, 4, 5 o 6 dosis iguales. Por ejemplo, se pueden administrar 480 mg de fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) por día como una única dosis diaria de 480 mg o como 2 dosis diarias de 240 mg cada una. Si los 480 mg de fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) se administran en 2

dosis diarias, cada dosis puede consistir en 2 comprimidos que contienen 120 mg del fumarato para una dosis total de 240 mg del fumarato.

Cuando se administran dos dosis al día, el intervalo de tiempo entre la
5 administración de la primera dosis y la segunda dosis puede ser, por ejemplo, de alrededor de 8 horas de separación, alrededor de 9 horas de separación, alrededor de 10 horas de separación, alrededor de 11 horas de separación o alrededor de 12 horas de separación.

10 El fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) se puede administrar, por ejemplo, una vez por día en una cantidad de alrededor de 480 mg. El fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) se puede administrar una vez por día en una cantidad de alrededor de 480 mg. El fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) se puede administrar
15 diariamente en una cantidad que varía de alrededor de 400 mg a alrededor de 600 mg, alrededor de 410 mg a alrededor de 590 mg, alrededor de 420 mg a alrededor de 580 mg, alrededor de 430 mg a alrededor de 570 mg, alrededor de 440 mg a alrededor de 560 mg, alrededor de 450 mg a alrededor de 550 mg, alrededor de 460 mg a alrededor de 540 mg, alrededor de 470 mg a alrededor de 530 mg,
20 alrededor de 480 mg a alrededor de 520 mg o alrededor de 490 mg a alrededor de 510 mg. El fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) se puede administrar diariamente en una cantidad que varía de alrededor de 432 mg a alrededor de 528 mg. La dosis de fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) puede ser de, por ejemplo: 470 mg, 471 mg, 472 mg,
25 473 mg, 474 mg, 475 mg, 476 mg, 477 mg, 478 mg, 479 mg, 480 mg, 481 mg, 482 mg, 483 mg, 484 mg, 485 mg, 486 mg, 487 mg, 488 mg, 489 mg o 490 mg.

El fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) se puede administrar en forma de una formulación farmacéutica de liberación sostenida o controlada. Dicha formulación se puede preparar mediante varias tecnologías conocidas por el experto en la técnica. Por ejemplo, la formulación puede contener
5 el fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos), un polímero controlador de la velocidad (es decir, un material que controla la velocidad con la cual se libera el compuesto terapéutico de la forma de dosificación) y opcionalmente otros excipientes. Algunos ejemplos de polímeros controladores de la velocidad son hidroxialquil celulosa, hidroxipropil alquil celulosa (por ejemplo,
10 hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil etil celulosa, hidroxipropil isopropil celulosa, hidroxipropil butil celulosa e hidroxipropil hexil celulosa), óxido de poli(etileno), alquil celulosa (por ejemplo, etil celulosa y metil celulosa), carboximetil celulosa, derivados hidrofílicos de celulosa, y polietilenglicol. Las composiciones se describen en WO 2006/037342.

15

El fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) se puede administrar mediante cualquier método que permita la administración del fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) para el tratamiento de esclerosis múltiple, tal como EM-RR. Por ejemplo, el fumarato (por ejemplo, DMF,
20 MMF o combinaciones de estos) se puede administrar a través de pastillas, comprimidos, microcomprimidos, gránulos, microgránulos, cápsulas (por ejemplo, que contienen microcomprimidos), supositorios, formulaciones líquidas para administración oral, en forma de complementos alimenticios, complementos nutricionales o un alimento. Las composiciones farmacéuticamente aceptables
25 pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos, por ejemplo, si la composición está en una solución acuosa que contiene el agente activo, puede ser solución salina isotónica, glucosa al 5 % u otros. Los agentes

solubilizantes tales como ciclodextrinas u otros agentes solubilizantes conocidos por los expertos en la técnica, se pueden utilizar como excipientes farmacéuticos para la administración del compuesto terapéutico. Véase, por ej., la patente estadounidense N.º 6,509,376 y 6,436,992 para ver algunas formulaciones que
5 contienen DMF o MMF. En cuanto a la vía de administración, las composiciones se pueden administrar por vía oral, intranasal, transdérmica, subcutánea, intradérmica, vaginal, intraaural, intraocular, intramuscular, bucal, rectal, transmucosa, mediante inhalación o administración intravenosa. En algunas modalidades, el fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) se
10 administra en forma oral en cualquiera de los métodos descritos anteriormente.

El período de tiempo durante el cual se administra fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) al sujeto en cualquiera de los métodos descritos anteriormente puede variar, por ejemplo, desde alrededor de 1 semana hasta el
15 tiempo de vida restante del sujeto. El fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) y su composición se pueden administrar, por ejemplo, al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas, al menos 6 semanas, al menos 7 semanas, al menos 8 semanas, al menos 9 semanas, al menos 10 semanas, al menos 20
20 semanas, al menos 30 semanas, al menos 40 semanas, al menos 50 semanas, al menos 1 año, al menos 60 semanas, al menos 70 semanas, al menos 80 semanas, al menos 90 semanas, al menos 100 semanas, al menos 2 años, al menos 3 años, al menos 4 años, al menos 5 años, al menos 6 años, al menos 7 años, al menos 8 años, al menos 9 años, al menos 10 años, al menos 20 años, al
25 menos 30 años, al menos 40 años, al menos 50 años, al menos 60 años, al menos 70 años, al menos 80 años, al menos 90 años o al menos 100 años. En una modalidad, el fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) y su

composición se pueden administrar, por ejemplo, durante un período de tiempo que varía de alrededor de 1 semana a alrededor de 100 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 90 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 80 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 70 años, alrededor de 1 semana a
5 alrededor de 60 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 50 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 40 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 30 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 20 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 10 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 9 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 8 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 7 años,
10 alrededor de 1 semana a alrededor de 6 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 5 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 4 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 3 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 2 años, alrededor de 1 semana a alrededor de 100 semanas, alrededor de 1 semana a alrededor de 1 año, alrededor de 1 semana a alrededor de 50 semanas, alrededor de 1 semana a
15 alrededor de 40 semanas, alrededor de 1 semana a alrededor de 30 semanas, alrededor de 1 semana a alrededor de 20 semanas, alrededor de 1 semana a alrededor de 10 semanas o alrededor de 1 semana a alrededor de 5 semanas. En otra modalidad, el fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) y su composición se pueden administrar, por ejemplo, alrededor de 1 semana,
20 alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 20 semanas, alrededor de 30 semanas, alrededor de 40 semanas, alrededor de 50 semanas, alrededor de 1 año, alrededor de 60 semanas,
25 alrededor de 70 semanas, alrededor de 80 semanas, alrededor de 90 semanas, alrededor de 100 semanas, alrededor de 2 años, alrededor de 3 años, alrededor de 4 años, alrededor de 5 años, alrededor de 6 años, alrededor de 7 años,

alrededor de 8 años, alrededor de 9 años, alrededor de 10 años, alrededor de 20 años, alrededor de 30 años, alrededor de 40 años, alrededor de 50 años, alrededor de 60 años, alrededor de 70 años, alrededor de 80 años, alrededor de 90 años o alrededor de 100 años.

5

En una modalidad de los métodos descritos anteriormente, la administración del fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) o composición que contiene el fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) a un sujeto o grupo de sujetos da como resultado la reducción de la frecuencia de recidiva en un sujeto en comparación con un sujeto o grupo de sujetos tratados con placebo.

“Reducción de la frecuencia de recidiva” significa que el número de recidivas en un sujeto tratado o grupo de sujetos tratados disminuye en comparación con el número de recidivas en un sujeto o grupo de sujetos tratados con placebo. Por ejemplo, una reducción de 50 % de la frecuencia de recidiva significa que el grupo de sujetos tratados tuvo un promedio de 50 % menos de recidivas que el grupo de placebo.

La reducción de la frecuencia de recidiva en un sujeto o grupo de sujetos tratados puede variar, por ejemplo, desde alrededor de 10 % a alrededor de 90 % luego de al menos 1 año de tratamiento. En una modalidad, la frecuencia de recidiva en un sujeto o grupo de sujetos tratados puede variar, por ejemplo, de alrededor de 10 % a alrededor de 90 % luego de al menos 2 años de tratamiento.

25

La frecuencia de recidiva se puede reducir, por ejemplo, desde un intervalo de alrededor de 10 % a 100 % luego de cualquier período de tiempo de

administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento). La frecuencia de recidiva se puede reducir, por ejemplo, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % luego de cualquier período de tiempo de administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento). La frecuencia de recidiva se puede reducir, por ejemplo, desde alrededor de 10 % a alrededor de 90 %, alrededor de 10 % a alrededor de 80 %, alrededor de 10 % a alrededor de 70 %, alrededor de 10 % a alrededor de 60 %, alrededor de 20 % a alrededor de 90 %, alrededor de 30 % a alrededor de 90 %, alrededor de 40 % a alrededor de 90 %, alrededor de 50 % a alrededor de 90 %, alrededor de 60 % a alrededor de 90 %, alrededor de 70 % a alrededor de 90 %, alrededor de 20 % a alrededor de 70 % o alrededor de 25 % a alrededor de 65 % luego de cualquier período de tiempo de administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, o 20 años de tratamiento).

La reducción de la frecuencia de recidiva en un sujeto o grupo de sujetos tratados con fumarato (por ejemplo, DMF, MMF, o combinaciones de estos) puede ser, por ejemplo, desde alrededor de 10 % a alrededor de 90 % luego de al menos 1 año de tratamiento. En una modalidad, la reducción en la proporción de sujetos o grupo de sujetos tratados con fumarato (por ejemplo, DMF, MMF, o combinaciones

de estos) con recidiva es, por ejemplo, desde alrededor de 10 % a alrededor de 90 % luego de al menos 2 años de tratamiento.

La reducción en la proporción de sujetos o grupo de sujetos tratados con fumarato
5 (por ejemplo, DMF, MMF, o combinaciones de estos) con recidiva es, por ejemplo, desde un intervalo de alrededor de 10 % a 90 % luego de cualquier período de tiempo de administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento). La
10 reducción en la proporción de sujetos o grupo de sujetos tratados con fumarato (por ejemplo, DMF, MMF, o combinaciones de estos) que remiten es, por ejemplo, al menos 30 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 % o al menos 80 % luego de cualquier período de tiempo de
15 administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento). La reducción en la proporción de sujetos o grupo de sujetos tratados con fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos), por ejemplo de alrededor de 10 % a alrededor de
20 90 %, alrededor de 10 % a alrededor de 80 %, alrededor de 10 % a alrededor de 70 %, alrededor de 10 % a alrededor de 60 %, alrededor de 20 % a alrededor de 90 %, alrededor de 30 % a alrededor de 90 %, alrededor de 40 % a alrededor de 90 %, alrededor de 20 % a alrededor de 80 %, alrededor de 30 % a alrededor de 80 %, o alrededor de 40 % a alrededor de 80 % luego de cualquier período de
25 tiempo de administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, o 20 años de tratamiento).

En una modalidad, la administración del fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) o su composición en cualquiera de los métodos descritos tienen como resultado la reducción de la probabilidad de un recidiva en un sujeto
 5 tratado o un grupo de sujetos tratados con respecto a un sujeto o grupo de sujetos tratados con un placebo.

La "reducción de la probabilidad de recidiva" es la diferencia, en el mismo momento, entre la probabilidad de recidiva de un sujeto o un grupo de sujetos
 10 tratados con placebo y la probabilidad de recidiva en un sujeto tratado o un grupo de sujetos tratados. Los datos de probabilidad se pueden obtener de gráficos Kaplan-Meier de probabilidad de recidiva que tienen la probabilidad acumulativa de recidiva en el eje de ordenadas del gráfico y el tiempo en el eje de abscisa del gráfico.

15

La reducción de la probabilidad de recidiva en el sujeto o grupo de sujetos puede ser, por ejemplo: al menos 0,005 luego de cualquier período de tiempo de tratamiento, al menos 0,01 luego de cualquier período de tiempo de tratamiento, al menos 0,1 en cualquier período de tiempo de tratamiento, al menos 0,05 luego de
 20 al menos 12 semanas de tratamiento, al menos 0,06 luego de al menos 24 semanas de tratamiento, al menos 0,14 luego de al menos 36 semanas de tratamiento, al menos 0,20 luego de al menos 48 semanas de tratamiento o al menos 0,30 luego de al menos 60 semanas de tratamiento.

25 La reducción de la probabilidad de recidiva puede ser, por ejemplo, al menos 0,005, al menos 0,01, al menos 0,05, al menos 0,1, al menos 0,15, al menos 0,2, al menos 0,25, al menos 0,3, al menos 0,35, al menos 0,4, al menos 0,45, al

menos 0,5, o al menos 0,55 luego de cualquier período de tiempo de tratamiento (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento). Por ejemplo, la

5 probabilidad de recidiva puede ser de alrededor de 0,01 a alrededor de 0,90, alrededor de 0,01 a alrededor de 0,80, alrededor de 0,01 a alrededor de 0,70, alrededor de 0,01 a alrededor de 0,60, alrededor de 0,01 a alrededor de 0,50, alrededor de 0,01 a alrededor de 0,40, alrededor de 0,10 a alrededor de 0,30, alrededor de 0,01 a alrededor de 0,20, o alrededor de 0,01 a alrededor de 0,10

10 luego de cualquier período de tiempo de tratamiento (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento). En una modalidad, la reducción de la probabilidad de recidiva en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente luego de 5,

15 12, 24, 36, 48, 60, 96, o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, o 20 años de tratamiento es de al menos 0,005.

En una modalidad, la administración del fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) o su composición en cualquier método descrito

20 anteriormente tiene como resultado la reducción de la tasa de recidiva anualizada en un sujeto tratado o grupo de sujetos tratados con respecto a un sujeto o grupo de sujetos tratados con un placebo.

En una modalidad, la tasa de recidiva anualizada en el sujeto o grupo de sujetos

25 se puede reducir en, por ejemplo: al menos 30 %, alrededor de 30 % a alrededor de 70 %, alrededor de 50 %, al menos 50 %, alrededor de 45 % a alrededor de 55 %, alrededor de 53 %, alrededor de 48 %, alrededor de 30 % luego de cualquier

período de tiempo de tratamiento (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento).

5

La reducción de la tasa de recidiva anualizada puede variar de alrededor de 1 % a 100 %. Por ejemplo, la reducción de la tasa de recidiva anualizada puede ser de al menos 2 %, al menos 3 %, al menos 4 %, al menos 5 %, al menos 6 %, al menos 7 %, al menos 8 %, al menos 9 %, al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, 10 al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % luego de cualquier período de tiempo de tratamiento (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o 15 alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento).

La reducción de la tasa de recidiva anualizada en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente pueden ser, por ejemplo, de alrededor de 1 % a 20 alrededor de 90 %, alrededor de 1 % a alrededor de 80 %, alrededor de 1 % a alrededor de 70 %, alrededor de 1 % a alrededor de 60 %, alrededor de 1 % a alrededor de 50 %, alrededor de 1 % a alrededor de 40 %, alrededor de 1 % a alrededor de 30 %, alrededor de 10 % a alrededor de 20 %, alrededor de 1 % a alrededor de 10 %, alrededor de 10 % a alrededor de 80 %, alrededor de 10 % a 25 alrededor de 70 %, alrededor de 20 % a alrededor de 70 %, alrededor de 25 % a alrededor de 75 %, alrededor de 20 % a alrededor de 80 %, alrededor de 30 % a alrededor de 70 %, alrededor de 30 % a alrededor de 80 %, alrededor de 35 % a

alrededor de 65 %, alrededor de 40 % a alrededor de 60 % o alrededor de 45 % a
alrededor de 55 % luego de cualquier período de tiempo de tratamiento (por
ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o
20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o
5 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, o 20 años de tratamiento).

La reducción de las tasas de recidiva anualizada en cualquier sujeto o grupo de
sujetos descritos anteriormente pueden, por ejemplo, cambiar desde alrededor de
25 % luego de ser tratados durante alrededor de 24 semanas a alrededor de 50 %
10 luego de ser tratados durante alrededor de 2 años. En una modalidad, la reducción
de la tasa de recidiva anualizada en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos
anteriormente pueden, por ejemplo, cambiar desde alrededor de 30 % luego de
ser tratados durante alrededor de 24 semanas a alrededor de 45 % luego de ser
tratados durante alrededor de 2 años o alrededor de 40 % luego de ser tratados
15 durante alrededor de 24 semanas a alrededor de 50 % luego de ser tratados
durante alrededor de 2 años. En una modalidad, se le administra al sujeto o grupo
de sujetos 480 mg o 720 mg de fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o
combinaciones de estos) por día.

20 En una modalidad, la reducción de la tasa de recidiva anualizada en el sujeto o
grupo de sujetos disminuye alrededor de 10 % cada 2 años durante un período de
tratamiento de alrededor de 4 años. En una modalidad, la reducción en la tasa de
recidiva anualizada en el sujeto o grupo de sujetos disminuye alrededor de 10 %
cada 2 años durante un período de tratamiento de alrededor de 4 años cuando se
25 le administra al sujeto alrededor de 480 mg de un fumarato a diario (por ejemplo,
DMF, MMF o combinaciones de estos a diario).

En una modalidad, la administración del fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) o su composición en cualquiera de los métodos descritos anteriormente tienen como resultado la reducción del riesgo de evolución de la discapacidad en un sujeto tratado o grupo de sujetos tratados con respecto a un
5 sujeto o grupo de sujetos tratados con un placebo.

La evolución de la discapacidad se mide mediante EDSS. El riesgo de la evolución de la discapacidad en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente se puede reducir, por ejemplo: de alrededor de 30 % a alrededor de 40 % en
10 alrededor de 100 semanas de tratamiento aproximadamente, de alrededor de 31 % a alrededor de 37 % en alrededor de 50 semanas de tratamiento aproximadamente, de alrededor de 30 % a alrededor de 40 % en alrededor de 50 semanas de tratamiento aproximadamente, o alrededor de 31 % a alrededor de 37 % en alrededor de 100 semanas de tratamiento aproximadamente.

15

El riesgo de la evolución de la discapacidad en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente se puede reducir de alrededor de 1 % a 100 % luego de cualquier período de tiempo de administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o
20 alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento). Por ejemplo, el riesgo de la evolución de la discapacidad se puede reducir al menos 2 %, al menos 3 %, al menos 4 %, al menos 5 %, al menos 6 %, al menos 7 %, al menos 8 %, al menos 9 %, al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos
25 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % luego de cualquier período de tiempo de tratamiento (por

ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento).

- 5 El riesgo de la evolución de la discapacidad se puede reducir, por ejemplo, de alrededor de 1 % a alrededor de 90 %, alrededor de 1 % a alrededor de 80 %, alrededor de 1 % a alrededor de 70 %, alrededor de 1 % a alrededor de 60 %, alrededor de 1 % a alrededor de 50 %, alrededor de 1 % a alrededor de 40 %, alrededor de 1 % a alrededor de 30 %, alrededor de 1 % a alrededor de 20 %, alrededor de 1 % a alrededor de 10 %, alrededor de 20 % a alrededor de 70 %, alrededor de 25 % a alrededor de 65 %, alrededor de 30 % a alrededor de 60 %, alrededor de 35 % a alrededor de 55 %, o alrededor de 40 % a alrededor de 50 %
- 10 luego de cualquier período de tiempo de administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, o 20 años de tratamiento).
- 15

En una modalidad, la administración del fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) o su composición en cualquiera de los métodos descritos anteriormente tienen como resultado la reducción del número de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas en un sujeto tratado o grupo de sujetos tratados con respecto a un sujeto o grupo de sujetos tratados con un placebo. La reducción se puede determinar mediante métodos de imagenología por resonancia magnética (IRM) de rutina.

20

25

El número de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente se puede reducir en, por

ejemplo: alrededor de 70 % a alrededor de 90 % luego de al menos 100 semanas de tratamiento, al menos 85 % luego de al menos 100 semanas de tratamiento, o al menos 74 % luego de al menos 100 semanas de tratamiento.

- 5 La reducción del número de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente puede variar en alrededor de 1 % a 100 % luego de cualquier período de tiempo de administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100
- 10 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento). Por ejemplo, la reducción del número de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas puede ser al menos 2 %, al menos 3 %, al menos 4 %, al menos 5 %, al menos 6 %, al menos 7 %, al menos 8 %, al menos 9 %, al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al
- 15 menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 % , al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % luego de cualquier período de tiempo de administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4,
- 20 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento).

La reducción del número de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente puede variar, por ejemplo, de alrededor de 1 % a alrededor de 90 %, alrededor de 1 % a alrededor

25 de 80 %, alrededor de 1 % a alrededor de 70 %, alrededor de 1 % a alrededor de 60 %, alrededor de 1 % a alrededor de 50 %, alrededor de 1 % a alrededor de 40 %, alrededor de 1 % a alrededor de 30 %, alrededor de 1 % a alrededor de 20 %,

alrededor de 1 % a alrededor de 10 %, alrededor de 30 % a alrededor de 99 %,
 alrededor de 35 % a alrededor de 99 %, alrededor de 40 % a alrededor de 99 %,
 alrededor de 45 % a alrededor de 99 %, alrededor de 50 % a alrededor de 99 %,
 alrededor de 30 % a alrededor de 95 %, alrededor de 35 % a alrededor de 95 %,

5 alrededor de 40 % a alrededor de 95 %, alrededor de 45 % a alrededor de 95 %,
 alrededor de 50 % a alrededor de 95 %, alrededor de 30 % a alrededor de 90 %,
 alrededor de 35 % a alrededor de 90 %, alrededor de 40 % a alrededor de 90 %,
 alrededor de 45 % a alrededor de 90 %, alrededor de 50 % a alrededor de 90 %,
 alrededor de 30 % a alrededor de 85 %, alrededor de 35 % a alrededor de 85 %,

10 alrededor de 40 % a alrededor de 85 %, alrededor de 45 % a alrededor de 85 %,
 alrededor de 50 % a alrededor de 85 %, alrededor de 30 % a alrededor de 80 %,
 alrededor de 35 % a alrededor de 80 %, alrededor de 40 % a alrededor de 80 %,
 alrededor de 45 % a alrededor de 80 %, o alrededor de 50 % a alrededor de 80 %,
 alrededor de 60 % a alrededor de 100 %, alrededor de 65 % a alrededor de 95 %,

15 alrededor de 70 % a alrededor de 95 %, alrededor de 65 % a alrededor de 90 %,
 alrededor de 65 % a alrededor de 85 %, o alrededor de 65 % a alrededor de 80 %
 luego de cualquier período de tiempo de administración (por ejemplo, al menos 5,
 12, 24, 36, 48, 60, 96, o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, o 20 años de
 tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96, o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5,

20 10, 15, o 20 años de tratamiento).

En una modalidad, la administración del fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o
 combinaciones de estos) o su composición en cualquiera de los métodos descritos
 anteriormente tienen como resultado la reducción del número de lesiones

25 hipointensas en T1 no realizadas recientes en un sujeto tratado o grupo de sujetos
 tratados con respecto a un sujeto o grupo de sujetos tratados con un placebo. La
 reducción se puede determinar mediante métodos de imagenología por

resonancia magnética (IRM) de rutina. La reducción del número de lesiones hipointensas en T1 no realizadas recientes en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente se puede determinar luego de cualquier período de tiempo de administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas
 5 o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento).

La reducción del número de lesiones hipointensas en T1 no realizadas recientes en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente puede variar, por
 10 ejemplo, de alrededor de 30 % a alrededor de 90 %, de alrededor de 35 % a alrededor de 90 %, alrededor de 40 % a alrededor de 90 %, alrededor de 45 % a alrededor de 90 %, alrededor de 50 % a alrededor de 90 %, alrededor de 30 % a alrededor de 85 %, alrededor de 35 % a alrededor de 85 %, alrededor de 40 % a alrededor de 85 %, alrededor de 45 % a alrededor de 85 %, alrededor de 50 % a
 15 alrededor de 85 %, alrededor de 30 % a alrededor de 80 %, alrededor de 35 % a alrededor de 80 %, alrededor de 40 % a alrededor de 80 %, alrededor de 45 % a alrededor de 80 %, o alrededor de 50 % a alrededor de 80 % luego de cualquier período de tiempo de administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de
 20 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, o 20 años de tratamiento).

En una modalidad, el número de lesiones hipointensas en T1 no realizadas recientes en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente se puede
 25 reducir en, por ejemplo, alrededor de 50 % a alrededor de 70 % luego de al menos 48 semanas de tratamiento. En otra modalidad, el número de lesiones hipointensas en T1 no realizadas recientes en cualquier sujeto o grupo de sujetos

descritos anteriormente se puede reducir, por ejemplo, al menos 60 % luego de al menos 96 semanas de tratamiento. En aun otra modalidad, el número de lesiones hipointensas en T1 no realizadas recientes en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente se puede reducir en, por ejemplo, alrededor de 55 % a
5 alrededor de 65 % luego de al menos 48 semanas de tratamiento. En aun otra modalidad, el número de lesiones hipointensas en T1 no realizadas recientes en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente se puede reducir en, por ejemplo, alrededor de 60 % a alrededor de 70 % luego de al menos 96 semanas de tratamiento.

10

En una modalidad, la administración del fumarato (por ejemplo, DMF, MMF o combinaciones de estos) o su composición en cualquiera de los métodos descritos anteriormente tienen como resultado la reducción en el número de lesiones Gd+ en el sujeto tratado o grupo de sujetos tratados con respecto a un sujeto o grupo
15 de sujetos tratados con un placebo. La reducción del número de lesiones Gd+ en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente se puede determinar luego de cualquier período de tiempo de administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5,
20 10, 15 o 20 años de tratamiento).

El porcentaje de reducción en el número de lesiones Gd+ en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente puede variar, por ejemplo, de alrededor de 10 % a 100 % luego de por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100
25 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento.

El porcentaje de reducción en el número de lesiones Gd+ en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente puede variar, por ejemplo, de alrededor de 10 % a alrededor de 98 %, alrededor de 10 % a alrededor de 97 %, alrededor de 10 % a alrededor de 96 %, alrededor de 10 % a alrededor de 95 %, alrededor de 10 % a alrededor de 94 %, alrededor de 10 % a alrededor de 93 %, alrededor de 10 % a alrededor de 92 %, alrededor de 10 % a alrededor de 91 %, alrededor de 10 % a alrededor de 90 %, alrededor de 10 % a alrededor de 85 %, alrededor de 10 % a alrededor de 80 %, alrededor de 10 % a alrededor de 75 %, alrededor de 10 % a alrededor de 70 %, alrededor de 15 % a alrededor de 99 %, alrededor de 20 % a alrededor de 99 %, alrededor de 25 % a alrededor de 99 %, alrededor de 30 % a alrededor de 99 %, alrededor de 35 % a alrededor de 99 %, alrededor de 40 % a alrededor de 99 %, alrededor de 45 % a alrededor de 99 %, alrededor de 50 % a alrededor de 99 %, alrededor de 55 % a alrededor de 99 %, alrededor de 60 % a alrededor de 99 %, alrededor de 65 % a alrededor de 99 %, o alrededor de 70 % a alrededor de 99 %, alrededor de 30 % a alrededor de 95 %, alrededor de 35 % a alrededor de 95 %, alrededor de 40 % a alrededor de 95 %, alrededor de 45 % a alrededor de 95 %, alrededor de 50 % a alrededor de 95 %, alrededor de 30 % a alrededor de 90 %, alrededor de 35 % a alrededor de 90 %, alrededor de 40 % a alrededor de 90 %, alrededor de 45 % a alrededor de 90 %, alrededor de 50 % a alrededor de 90 %, alrededor de 30 % a alrededor de 85 %, alrededor de 35 % a alrededor de 85 %, alrededor de 40 % a alrededor de 85 %, alrededor de 45 % a alrededor de 85 %, alrededor de 50 % a alrededor de 85 %, alrededor de 30 % a alrededor de 80 %, alrededor de 35 % a alrededor de 80 %, alrededor de 40 % a alrededor de 80 %, alrededor de 45 % a alrededor de 80 %, o alrededor de 50 % a alrededor de 80 % luego de cualquier período de tiempo de administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96, o 100 semanas o

1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96, o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, o 20 años de tratamiento).

El porcentaje de reducción del número de lesiones Gd+ en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente puede ser, por ejemplo, al menos 5 %, al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 55 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % luego de cualquier período de tiempo de administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento).

El porcentaje de reducción del número de lesiones Gd+ en cualquier sujeto o grupo de sujetos descritos anteriormente puede ser, por ejemplo, alrededor de 20 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 % o alrededor de 90 % luego de cualquier período de tiempo de administración (por ejemplo, al menos 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento o alrededor de 5, 12, 24, 36, 48, 60, 96 o 100 semanas o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 años de tratamiento).

Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no limitan el alcance de la descripción de las reivindicaciones.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

5

Parámetros de estudio y eventos adversos de un primer ensayo
clínico de fase 3

10 Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado por placebo, multicentro, de fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad del fumarato de dimetilo durante 2 años en sujetos con esclerosis múltiple recidivante-remitente ("EM-RR").

Los sujetos entre 18-55 años de edad diagnosticados con EM-RR según los
15 criterios de McDonald y un puntaje de escala expandida del estado de la discapacidad de 0,0–5,0 (inclusive), eran aptos para participar en el estudio. Los sujetos se asignaron al azar en una relación 1:1:1 con respecto al placebo, 240 mg de fumarato de dimetilo PO dos veces al día (BID), o fumarato de dimetilo tres veces al día (TID). La seguridad y la tolerabilidad fueron evaluadas mediante el
20 monitoreo de eventos adversos continuos ("AE") y pruebas de laboratorio en todas las visitas mensuales. De manera adicional, se evaluó la examinación física, los signos vitales y ECG de 12 derivaciones. Como una consideración ética, se requirió nuevamente el consentimiento de los sujetos luego de cualquier evolución o recidiva de la discapacidad definida por el protocolo.

25

De los 1234 sujetos a los que se les administró una dosis con placebo (n=408), fumarato de dimetilo BID (n=410) o fumarato de dimetilo TID (n=416), aproximadamente 23 % de los sujetos se retiraron del estudio en cada grupo de

tratamiento. Se informaron AE en 95 %, 96 % y 95 % de los sujetos que recibieron el placebo, fumarato de dimetilo BID y fumarato de dimetilo TID, respectivamente. Los AE tuvieron como resultado que 55 (13 %), 65 (16 %), y 68 (16 %) de los sujetos discontinuaron el tratamiento en los grupos de placebo, fumarato de dimetilo BID y fumarato de dimetilo TID, respectivamente. Los AE más frecuentemente relatados fueron sofocamiento, recidiva de EM, nasofaringitis, dolor de cabeza, diarrea y fatiga. Los sujetos informaron sentir sofocamiento con más frecuencia en los grupos de fumarato de dimetilo (5 %, 38 % y 32 % de los sujetos que recibieron el placebo, fumarato de dimetilo BID, y fumarato de dimetilo TID, respectivamente) y se informó más frecuentemente la recidiva de EM en el grupo placebo (46 % versus 27 % para el fumarato de dimetilo BID o TID). Se informaron AE graves en 17 %, 16 % y 17 % de los sujetos que recibieron el placebo, fumarato de dimetilo BID y fumarato de dimetilo TID, respectivamente. Una incidencia de infecciones e infestaciones (64 %–68 %) e infecciones e infestaciones graves (2–3 %) fue similar en todos los grupos de tratamiento; no se observaron infecciones oportunistas en los grupos de tratamiento de fumarato de dimetilo. Un fallecimiento, en el grupo de fumarato de dimetilo TID, fue a causa de un accidente automovilístico.

20

Ejemplo 2

Información eficaz con respecto a la recidiva y a la discapacidad

El criterio de valoración principal del estudio en el Ejemplo 1 fue la proporción de sujetos con recidiva a los 2 años, con recidivas confirmadas por un comité de evaluación de neurología independiente ("INEC") para asegurar un informe consistente y preciso en todos los lugares. Los criterios de valoración de eficacia clínica secundaria a los 2 años fueron la tasa de recidiva anualizada ("ARR") y la

evolución de la discapacidad utilizando EDSS. Se llevaron a cabo análisis de eficacia en la población de intención de tratar.

Se cumplieron todos los criterios de valoración principales y secundarias del estudio. El fumarato de dimetilo BID y TID redujo la proporción de sujetos con recidiva de 49 % y 50 %, respectivamente, en comparación con el placebo ($P<0,0001$) a los 2 años. ARR fue 0,36 con el placebo, y 0,17 y 0,19 con fumarato de dimetilo BID y TID, correspondiente a las reducciones de 53 % y 48 % para fumarato de dimetilo BID y TID ($P<0,001$). El riesgo de evolución de la discapacidad de 12 semanas confirmada se redujo 38 % con fumarato de dimetilo BID ($P<0,01$) y aproximadamente 34 % con fumarato de dimetilo TID ($P<0,05$). La incidencia general de eventos adversos y gravemente adversos fue similar en los grupos del placebo y ambos grupos de tratamiento de fumarato de dimetilo.

Los resultados de este gran estudio de fase 3 apoyan el potencial del fumarato de dimetilo como un tratamiento oral eficaz para sujetos con EM-RR.

Ejemplo 3

Datos de eficacia con respecto a las cargas lesionales

Se le realizaron IRM a sujetos de 76 sitios de un total de 198 que participaron en el estudio descritos en el Ejemplo 1 en el punto de referencia, a las 24 semanas, 1 año y 2 años. El número de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas y el número de lesiones aumentadas por gadolinio (Gd+) a los 2 años fueron criterios de valoración secundarios del estudio. Se llevaron a cabo análisis en la población de intención de tratar de IRM.

El número promedio de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas se redujo en un 85 % y 74 % en los grupos de fumarato de dimetilo BID y TID, respectivamente ($P<0,001$ para ambos) y el número promedio de lesiones Gd+ se redujo en un 94 % y 72 %, respectivamente ($P<0,001$ para ambos) en los grupos BID y TID, comparado con el placebo.

Los resultados del análisis de IRM del estudio descritos en el Ejemplo 1 demuestran un efecto antiinflamatorio potente en lesiones focales en la sustancia blanca, conforme a aquella de los agentes aprobados más potentes, y apoyan los descubrimientos clínicos y el potencial de fumarato de dimetilo como un tratamiento oral eficaz para sujetos con EM-RR.

Ejemplo 4

Calidad de vida en los sujetos

A los sujetos que participan en el estudio descritos en el Ejemplo 1 se les proporcionó un cuestionario SF-36 para medir el estado de salud y calidad de vida ("QoL") relacionada a la salud de los sujetos en el punto de referencia, 6, 12, y 24 meses, en ocho escalas de 100 puntos de múltiples ítems, con resultados superiores que indican una QoL superior. Se utilizaron estos resultados para calcular los resultados del resumen de componente físico ("PCS") y del resumen del componente mental ("MCS"). Además, la impresión global de bienestar de los sujetos fue evaluada en el punto de referencia y cada 3 meses utilizando una escala análoga visual (VAS) de 100 puntos con un puntaje mayor que indica una mejora en el bienestar.

En comparación con el placebo, los resultados promedio de SF-36 PCS a los 2 años favorecieron el fumarato de dimetilo BID y TID (placebo [42,0] en función del fumarato de dimetilo BID [43,4] y TID [44,2]) con una diferencia significativa en el cambio de PCS durante los 2 años ($P<0,001$ para ambos) lo que indica que los sujetos se sintieron físicamente mejor con el tratamiento de fumarato de dimetilo. Se observaron tendencias similares en resultados en la escala del componente mental SF-36 (placebo [44,6] en función del fumarato de dimetilo BID [45,5] y TID [46,1]; $P=0,065$, y $P<0,002$, respectivamente). En comparación con el puntaje VAS promedio en el grupo de placebo (60,3), los resultados de fumarato de dimetilo BID y TID (64,3 y 65,7) indicaron una mejoría en el bienestar, con una diferencia significativa en el puntaje VAS ($P=0,003$ y $P<0,001$) a los 2 años.

En función de las medidas informadas por el sujeto, el fumarato de dimetilo mejora de forma significativa el funcionamiento físico y bienestar general en sujetos con EM-RR. Los beneficios del fumarato de dimetilo con respecto a la tasa de recidiva y a la evolución de la EDSS en el estudio descritos en el Ejemplo 1 se ven reflejados en la calidad de vida informada por el sujeto con respecto a su salud, lo que apoya su papel como una opción de tratamiento oral eficaz para sujetos con EM-RR.

20

Ejemplo 5

Información de eficacia con respecto a la preservación/aumento del contenido de mielina

25

El estudio descrito en el Ejemplo 1 incluía un subestudio para examinar el cambio en la relación de la transferencia de magnetización ("RTM") con el tratamiento. Se

ha propuesto utilizar imágenes de RTM como un biomarcador de cambios en el contenido de mielina de sustancia blanca del cerebro. El propósito del estudio era determinar cambios en la RTM del cerebro y en lesiones en la EM-RR. Se obtuvieron escaneos de RTM en un subconjunto de sujetos en el punto de referencia y a los 6, 12 y 24 meses utilizando secuencias de pulso de TM proporcionados por el fabricante.

Los subestudios de RTM se implementaron en 64 de 76 sitios de IRM (84 %) e incluyeron un total de 540 sujetos: 176 en el grupo de 240 mg de fumarato de dimetilo bid, 184 en el grupo de 240 mg de fumarato de dimetilo tid, y 180 en el grupo placebo. En los grupos de 240 mg de fumarato de dimetilo bid y tid, se observaron aumentos mayores en el punto de referencia en la IRM del cerebro completo (0,129 % y 0,096 %), respectivamente) y RTM de tejido cerebral de apariencia normal (0,190 %, 0,115 %, respectivamente) en comparación con el placebo (-0,386 % y -0,392 % para las RTM del cerebro completo y del cerebro de apariencia normal, respectivamente). Estos resultados se mantuvieron aun cuando los datos se encontraban restringidos a aquellos generados por sujetos que no experimentaron recidivas. Los resultados de este estudio demuestran que el fumarato de dimetilo conserva y/o aumenta el contenido de mielina en sujetos con EM-RR.

De manera adicional, tal como se muestra en las Tablas 1 y 2, 240 mg de fumarato de dimetilo BID y 240 mg de fumarato de dimetilo BID fueron más eficaces en sujetos menores de 40 años de edad que en sujetos de 40 años o mayores.

25

Tabla 1: 240 mg de fumarato de dimetilo BID

	% de reducción en función del Placebo
--	---------------------------------------

Criterio de valoración	< 40 años	≥ 40 años
Proporción de pacientes que tuvieron recidiva a los 2 años	59	26
Tasa de recidiva anualizada a los 2 años	63	34
Tiempo con respecto a la evolución de la discapacidad confirmada a los 2 años	62	8

Tabla 2: 240 mg de fumarato de dimetilo TID

	% de reducción en función del Placebo	
Criterio de valoración	< 40 años	≥ 40 años
Proporción de pacientes que tuvieron recidiva a los 2 años	56	37
Tasa de recidiva anualizada a los 2 años	59	29
Tiempo con respecto a la evolución de la discapacidad confirmada a los 2 años	38	32

Ejemplo 7

Segundo ensayo clínico de Fase 3

5

Se llevó a cabo un segundo ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado por placebo, multicentro, de fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad del fumarato de dimetilo durante 2 años en sujetos con esclerosis múltiple recidivante-remitente ("EM-RR").

10

Los sujetos de 18–55 años de edad con EM-RR y un puntaje de escala expandida del estado de discapacidad de 0,0–5,0 (inclusive) y que tuvieron una o más recidivas en los últimos 12 meses o una o más lesiones Gd⁺ en las últimas 6 semanas eran aptos para participar en el estudio. Los sujetos se asignaron de forma aleatoria a los grupos de placebo, 240 mg de fumarato de dimetilo PO dos veces al día (BID), fumarato de dimetilo tres veces al día (TID), 20 mg de acetato de glatiramer SC una vez al día (QD).

15

Del total de 1417 sujetos a los que se les administró una dosis con placebo (n=363), fumarato de dimetilo BID (n=359) o fumarato de dimetilo TID (n=350), 23 %, 21 %, 21 % y 17 % de los sujetos se retiraron del estudio en cada grupo de tratamiento, respectivamente. Se informaron AE en 92 %, 94 %, 92 % y 87 % de los sujetos que recibieron el placebo, fumarato de dimetilo BID y fumarato de dimetilo TID y acetato de glatiramer, respectivamente. Los AE tuvieron como resultado que 38 (10 %), 44 (12 %), 41 (12 %), y 35 (10 %) de los sujetos discontinuaron el tratamiento en los grupos de placebo, fumarato de dimetilo BID, fumarato de dimetilo TID y acetato de glatiramer, respectivamente. Los AE más

20

25

frecuentes que se informaron asociados con fumarato de dimetilo fueron sofocamiento, diarrea, náusea, infección de vía respiratoria superior, dolor abdominal y proteinuria.

- 5 El criterio de valoración principal del segundo ensayo clínico de fase 3 fue la tasa de recidiva anualizada durante 2 años.

Los criterios de valoración secundarios del segundo ensayo clínico de fase 3 fueron el número de lesiones hiperintensas en T2 recientes o recientemente
10 aumentadas a los 2 años, la proporción de pacientes con recidiva a los 2 años, la evolución de la discapacidad medida por EDSS y el número de lesiones hipointensas en T1 recientes a los 2 años.

Se muestran los resultados del segundo ensayo clínico de fase 3 en las Figuras 9-
15 18.

Todas las publicaciones, patentes y las solicitudes de patente citadas en la presente solicitud se incorporan a la presente mediante esta referencia en la misma medida que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se
20 hubiera indicado específica e individualmente como incorporada a la presente mediante esta referencia.

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

1. Un método para tratar un sujeto que tiene esclerosis múltiple, que comprende administrar de forma oral al sujeto alrededor de 480 mg por día de un fumarato durante un período de tiempo suficiente para lograr uno o más de los siguientes cambios:

(a) frecuencia reducida de recidiva en el sujeto;

10 (b) probabilidad reducida de recidiva en el sujeto;

(c) tasa de recidiva anualizada reducida en el sujeto;

(d) riesgo reducido de la evolución de discapacidad en el sujeto;

15

(e) número reducido de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas en el sujeto;

(f) número reducido de lesiones hipointensas en T1 no realizadas recientes en

20 el sujeto; y

(g) número reducido de lesiones Gd+ en el sujeto; donde los cambios (a)-(g) son acorde a un sujeto que recibe el placebo.

25 2. El método de la reivindicación 1, donde el fumarato es fumarato de dimetilo.

3. El método de la reivindicación 1, donde el fumarato es un compuesto que se convierte en hidrógeno fumarato de metilo *in vivo*.
4. El método de las reivindicaciones 1-3, donde la esclerosis múltiple es una esclerosis múltiple recidivante-remitente.
5. El método de las reivindicaciones 1-4, donde el cambio es una frecuencia reducida de recidiva en el sujeto.
6. El método de la reivindicación 5, donde la reducción de la frecuencia de recidiva en el sujeto varía entre alrededor de 10 % a alrededor de 90 % luego de alrededor de 1 año de tratamiento.
7. El método de la reivindicación 5, donde el tratamiento reduce una proporción de sujetos tratados con fumarato con recidiva de al menos 30 % luego de alrededor de 2 años de tratamiento.
8. El método de las reivindicaciones 1-4, donde el cambio es una frecuencia reducida de probabilidad de recidiva en el sujeto.
9. El método de la reivindicación 8, donde la reducción de la probabilidad de recidiva en el sujeto luego de alrededor de 24 semanas de tratamiento es al menos 0,02.
10. El método de la reivindicación 8, donde la reducción de la probabilidad de recidiva en el sujeto luego de alrededor de 2 años de tratamiento es al menos 0,100.

11. El método de las reivindicaciones 1-4, donde el cambio es una tasa de recidiva anualizada reducida en el sujeto.
- 5 12. El método de la reivindicación 11, donde la tasa de recidiva anualizada en el sujeto se reduce en al menos 30 % luego de al menos 24 semanas de tratamiento.
13. El método de la reivindicación 11, donde la tasa de recidiva anualizada en el sujeto se reduce en al menos 40 % luego de alrededor de 2 años de tratamiento.
- 10 14. El método de las reivindicaciones 1-4, donde el cambio es un riesgo reducido de evolución de la discapacidad en el sujeto.
- 15 15. El método de la reivindicación 14, donde el riesgo de la evolución de la discapacidad en el sujeto se reduce en una cantidad que varía entre alrededor de 30 % a alrededor de 45 % luego de alrededor de 2 años de tratamiento.
- 20 16. El método de las reivindicaciones 1-4, donde el cambio es un número reducido de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas en el sujeto.
- 25 17. El método de la reivindicación 16, donde el número de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas se reduce en al menos 65 % luego de alrededor de 2 años de tratamiento.
18. El método de las reivindicaciones 1-4, donde el cambio es un número reducido de lesiones en T1 no realizadas en el sujeto.

19. El método de la reivindicación 18, donde el número de lesiones en T1 realizadas recientes se reduce en al menos 60 % luego de alrededor de 2 años de tratamiento.
- 5 20. El método de las reivindicaciones 1-4, donde el cambio es un número reducido de lesiones Gd+ en el sujeto.
21. El método de la reivindicación 20, donde el número de lesiones Gd+ en el sujeto se reduce en al menos 65 % luego de al menos 24 semanas de tratamiento.
- 10 22. El método de la reivindicación 20, donde el número de lesiones Gd+ en el sujeto se reduce en al menos 75 % luego de al menos 1 año de tratamiento.
23. El método de la reivindicación 20, donde el número de lesiones Gd+ en el
15 sujeto se reduce en al menos 85 % luego de al menos 2 años de tratamiento.
24. El método de las reivindicaciones 1-23, donde el sujeto es un ser humano.
25. El método de las reivindicaciones 1-24, donde el fumarato se administra en
20 una composición que comprende un excipiente y el fumarato es el único ingrediente activo en la composición.
26. El método de las reivindicaciones 1-25, donde luego de la administración, al menos algo del fumarato se convierte en fumarato de hidrógeno de metilo *in vivo*.
- 25 27. El método de la reivindicación 1, donde el fumarato es fumarato de dimetilo y se administra a diario en una única dosis de alrededor de 480 mg.

28. El método de la reivindicación 1, donde el fumarato es fumarato de dimetilo y se administra a diario en dos dosis donde cada dosis tiene alrededor de 240 mg de fumarato de dimetilo.

5

29. El método de la reivindicación 1, donde el fumarato es fumarato de dimetilo y se administra durante al menos 24 semanas.

30. El método de la reivindicación 1, donde el fumarato es fumarato de dimetilo
10 y se administra durante al menos 1 año.

31. El método de la reivindicación 1, donde el fumarato es fumarato de dimetilo y se administra durante al menos 2 años.

15 32. Un método para tratar un sujeto que tiene esclerosis múltiple recidivante-remitente, que comprende administrar de forma oral al sujeto alrededor de 480 mg por día de un fumarato durante un período de tiempo suficiente para lograr uno o más de los siguientes cambios:

20 (a) tasa de recidiva anualizada reducida de al menos 40 %;

(b) riesgo de evolución de la discapacidad reducido de al menos 30 %; y

(c) número reducido de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas de
25 al menos 70 %;

donde

los cambios (a)-(c) se refieren a un sujeto que recibe el placebo.

33. El método de la reivindicación 32, donde el cambio es una tasa de recidiva
5 reducida de al menos 50 %.

34. El método de la reivindicación 32, donde el cambio es un riesgo reducido de
la evolución de la discapacidad de al menos 35 %.

10 35. El método de la reivindicación 32, donde el cambio es un número reducido
de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas en al menos un 80 % en
el sujeto.

36. El método de las reivindicaciones 32-35, donde el fumarato es fumarato de
15 dimetilo y se administra durante al menos 2 años.

37. El método de la reivindicación 36, donde el fumarato es fumarato de
dimetilo y se administra a diario en dos dosis donde cada dosis comprende
alrededor de 240 mg de fumarato de dimetilo.

20

38. Un método para tratar un sujeto que tiene esclerosis múltiple recidivante-
remitente, que comprende administrar de forma oral al sujeto una composición que
comprende un excipiente y una dosis de un fumarato de al menos 24 semanas,
donde el fumarato es el único ingrediente activo en la composición y la dosis
25 terapéuticamente eficaz es de alrededor de 720 mg por día.

39. El método de la reivindicación 38, donde una reducción de la tasa de recidiva anualizada en el sujeto cambia de alrededor de 30 % luego de ser tratada durante alrededor de 24 semanas a alrededor de 45 % luego de ser tratada durante alrededor de 2 años, y donde la reducción en la tasa de recidiva anualizada se refiere a un sujeto que recibe el placebo.

40. El método de la reivindicación 1, donde una reducción de la tasa de recidiva anualizada en el sujeto cambia de alrededor de 40 % luego de ser tratada durante alrededor de 24 semanas a alrededor de 50 % luego de ser tratada durante alrededor de 2 años, y donde la reducción de la tasa de recidiva anualizada se refiere a un sujeto que recibe el placebo.

41. Un método para preservar y/o aumentar el contenido de mielina en un sujeto que tiene esclerosis múltiple que comprende administrarle alrededor de 480 mg de un fumarato al sujeto durante un período de tiempo suficiente para preservar y/o aumentar el contenido de mielina.

42. El método de la reivindicación 41, donde el fumarato es fumarato de dimetilo y se administra a diario en dos dosis donde cada dosis tiene alrededor de 240 mg de fumarato de dimetilo.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: A01N 37/00	
(22) Fecha de solicitud: 26-11-13		(71) Solicitante(s): BIOGEN IDEC MA INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/490,572 61/625,624	(32) Fecha 26-05-11 17-04-12	(33) País US US
		(72) Inventor(es): DAWSON, Katherine; O'NEILL, Gilmore y SANDROCK, Alfred.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 26-12-13	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 29-11-12	
	Fecha de presentación de la solicitud: 25-05-12	No. publicación: WO 2012/162669 A1	
	No. de solicitud: PCT/US2012/039721		
(54) Titulo: “MÉTODOS PARA TRATAR LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y PRESERVAR Y/O AUMENTAR EL CONTENIDO DE MIELINA”			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Métodos para tratar la esclerosis múltiple en un sujeto, que incluyen: reducir la frecuencia de recidiva, reducir la tasa de recidiva anualizada, reducir el riesgo de la evolución de la discapacidad, reducir el número de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas, reducir el número de lesiones del gadolinio; y métodos para preservar/aumentar el contenido de mielina en un sujeto que tiene esclerosis múltiple al administrar diariamente una composición que contiene un fumarato, tal como fumarato de dimetilo o fumarato de monometilo, al sujeto.

Sector: Medicina. Métodos y composiciones para tratar la esclerosis múltiple.

Proporción de Recidiva (Confirmado por INEC)
Criterio de valoración primario pre-especificado

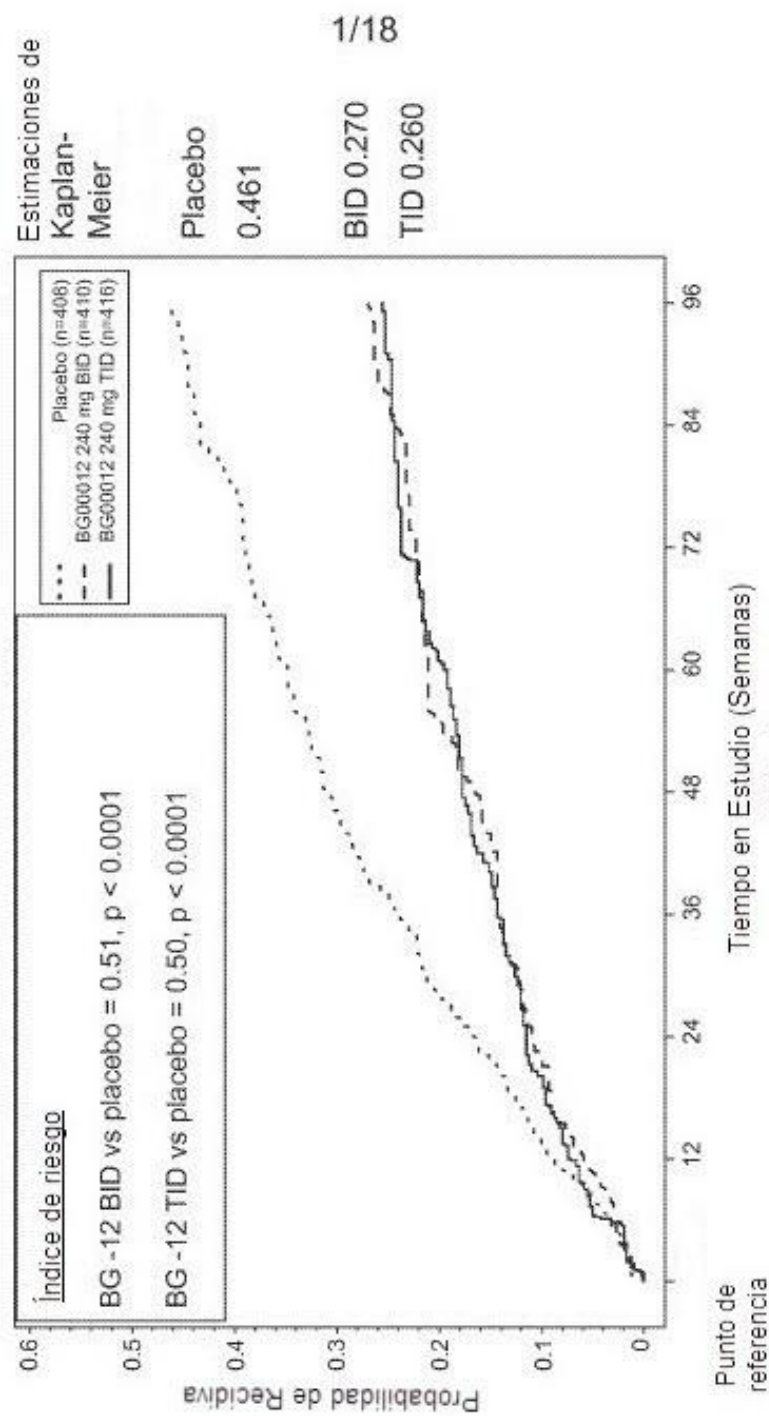
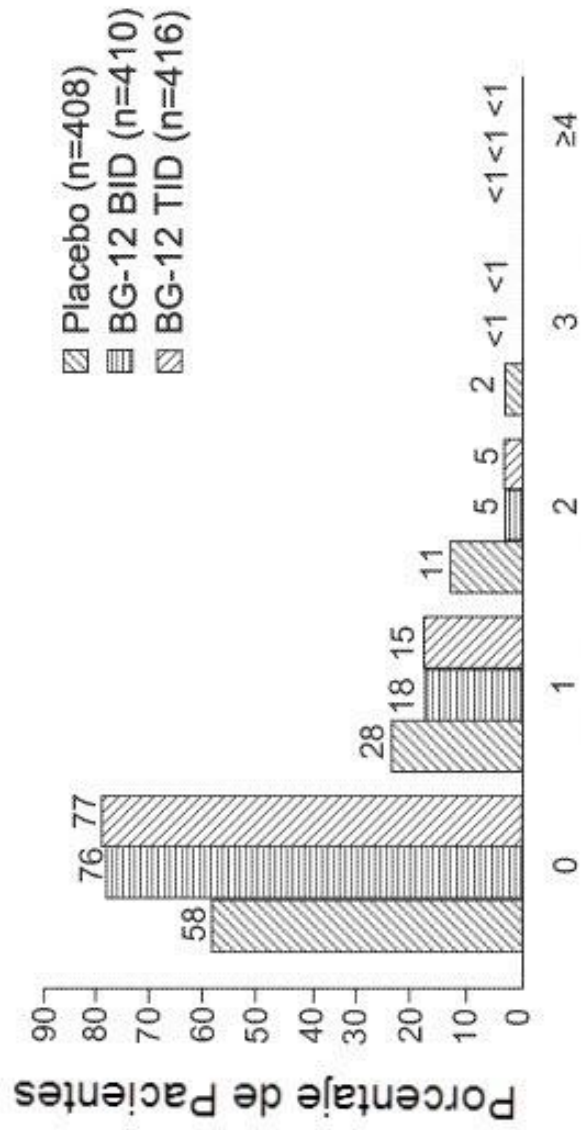


FIG. 1

Distribución de Recidivas



Número de Recidivas en el Año 2

FIG. 2

Riesgo de Recidiva
Gráficas Kaplan Meier de la Probabilidad de Recidiva

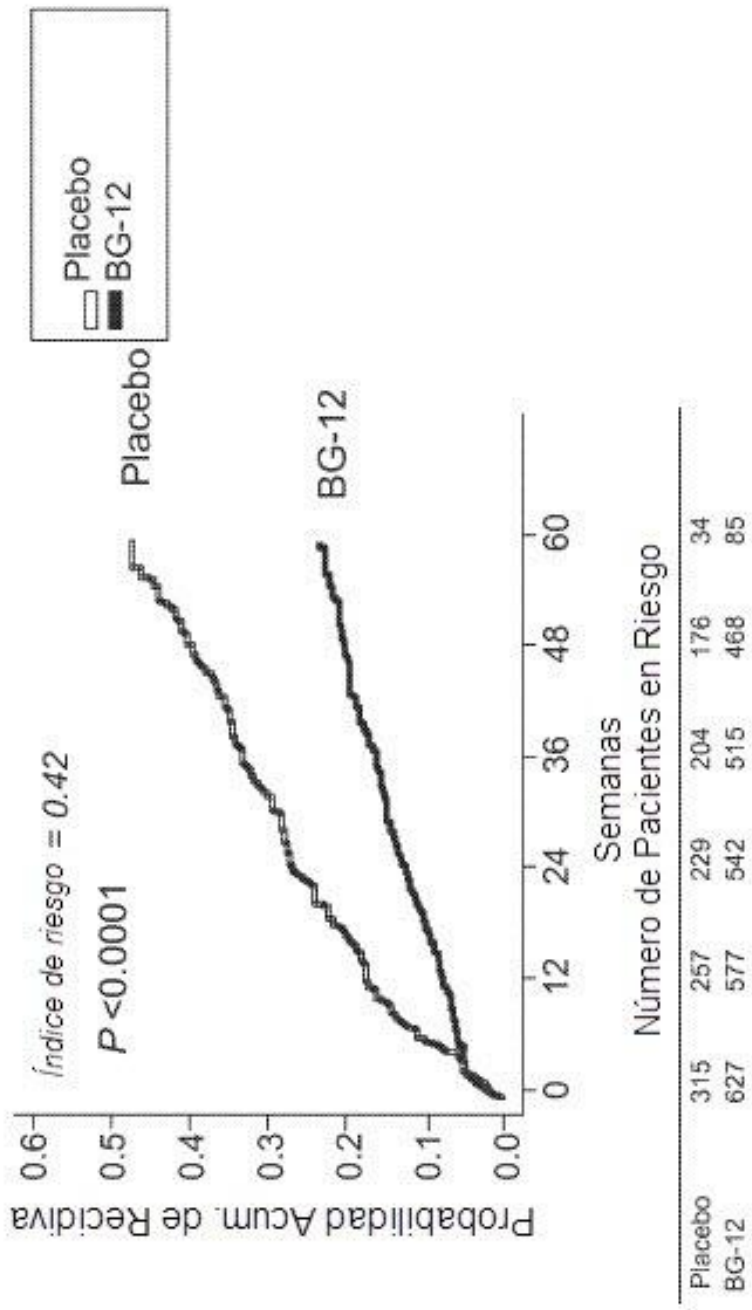
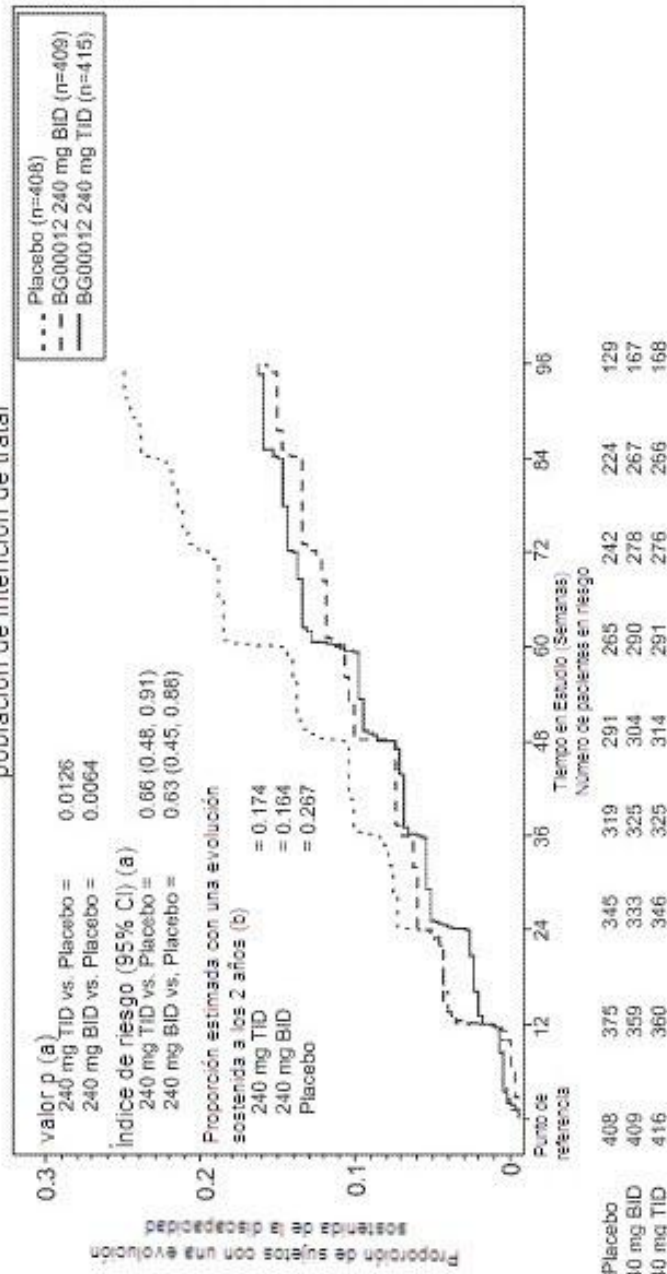


FIG. 3

Evolución de la discapacidad - resultados preliminares Usando datos disponibles 303 de la semana 12

Tiempo con respecto a la evolución sostenida de la discapacidad medido por aumento en EDSS - población de intención de tratar



NOTA: La evolución sostenida de la discapacidad se define como al menos un aumento puntual de 1.0 en la EDSS desde una EDSS de punto de referencia ≥ 1.0 sostenido durante 12 semanas o al menos un aumento puntual de 1.5 en la EDSS desde una EDSS de punto de referencia de 0 sostenido durante 12 semanas.

(a) valor p e índice de riesgo (activo/placebo) en función de un modelo de riesgo proporcional de Cox, ajustado para la edad (<40 vs ≥ 40), región y EDSS de punto de referencia.

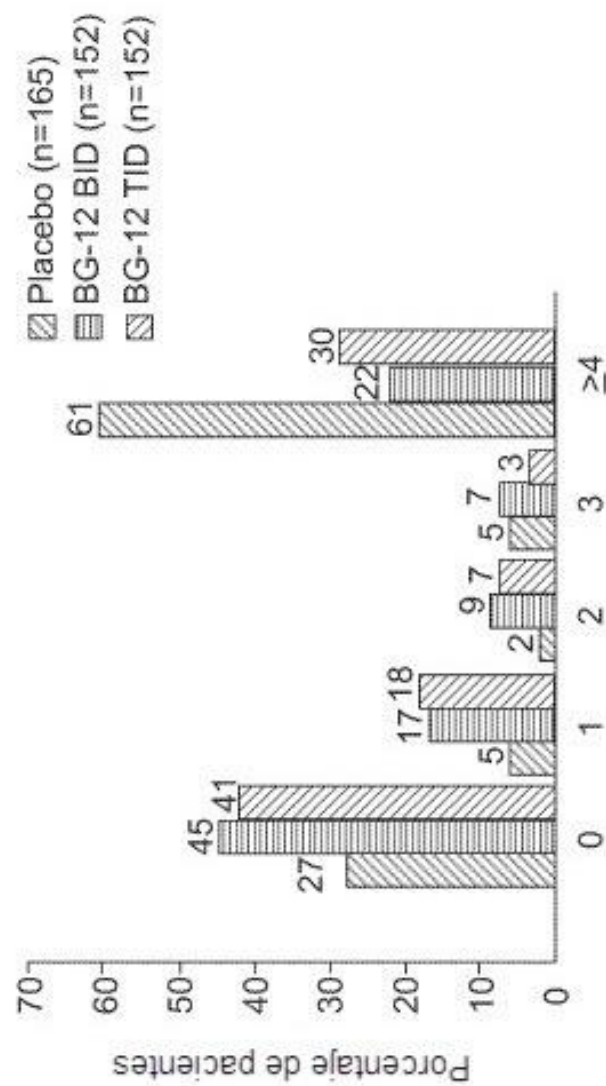
(b) Las estimaciones de Kaplan-Meier de la proporción de sujetos sostuvieron la evolución durante 2 años.

FECHA: 07ABR2011

FIG. 4

FUENTE: 109MS301 /CSRIF—PROG—12 WK.SAS

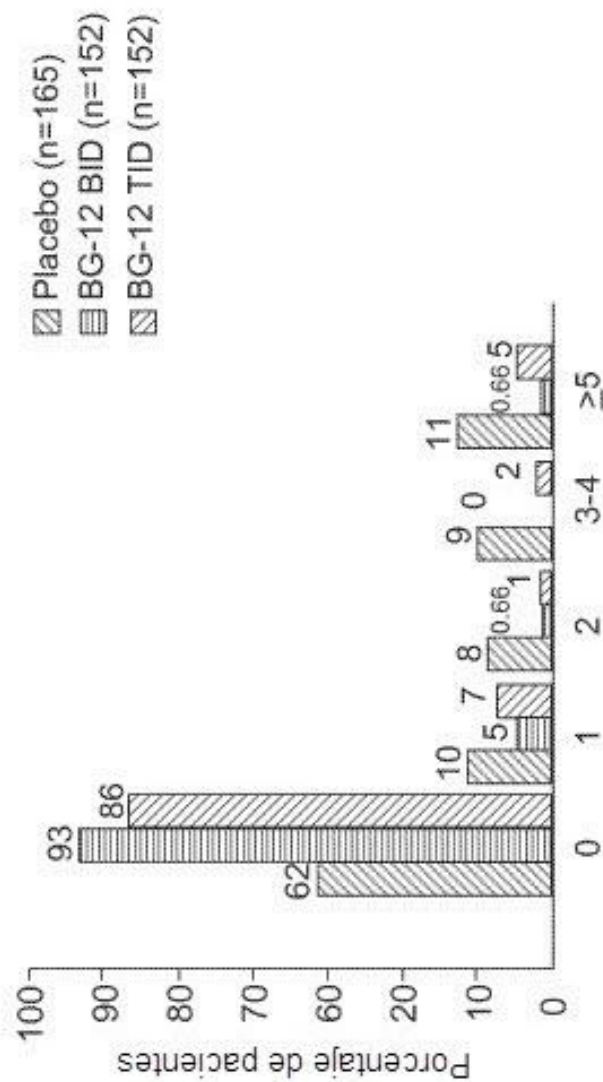
Distribución de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas



Nº de Lesiones en T2 en el Año 2
 Mediana: Placebo = 7.0; BG-12 BID y TID = 1.0

FIG. 5

Distribución de lesiones Gd+ recientes a los 2 años



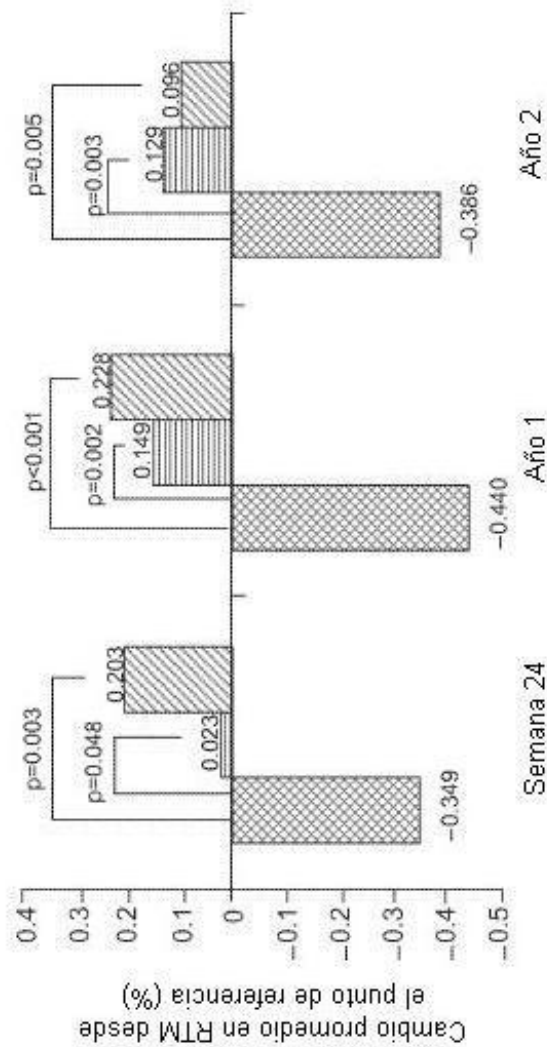
Nº de Lesiones Gd+ en el Año 2

Mediana: Placebo = 7.0; BG-12 BID y TID = 1.0

FIG. 6

Cambio promedio en RTM desde el punto de referencia en cerebro completo (WB)

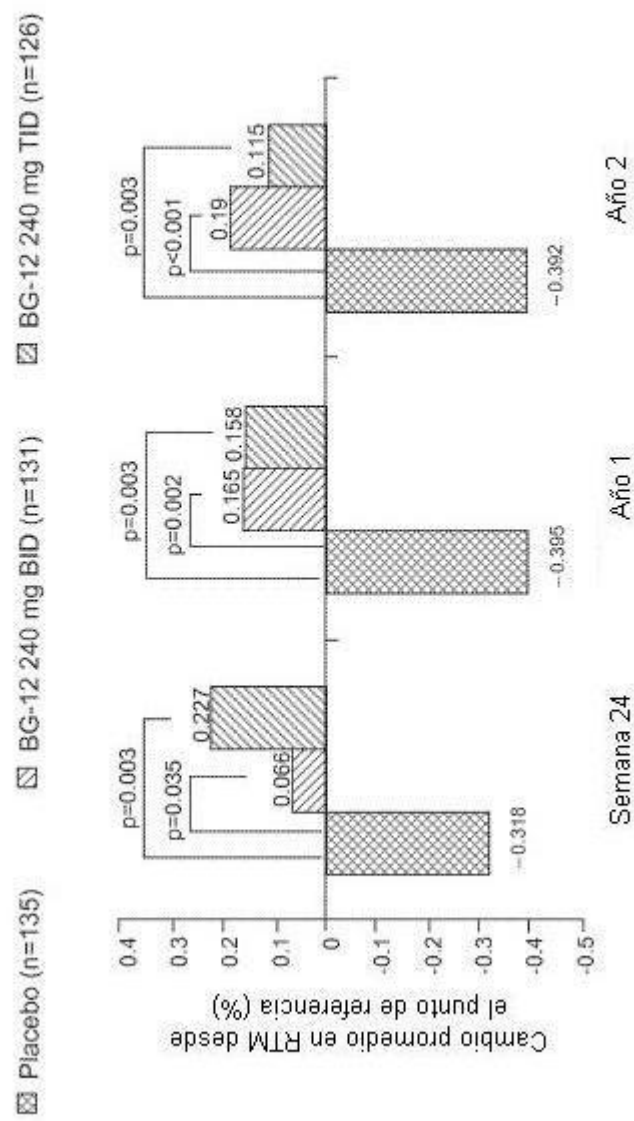
 Placebo (n=135)
  BG-12 240 mg BID (n=131)
  BG-12 240 mg TID (n=126)



Valores p basados en ANCOVA, ajustados para el valor de RTM de WB de región y de punto de referencia

FIG. 7

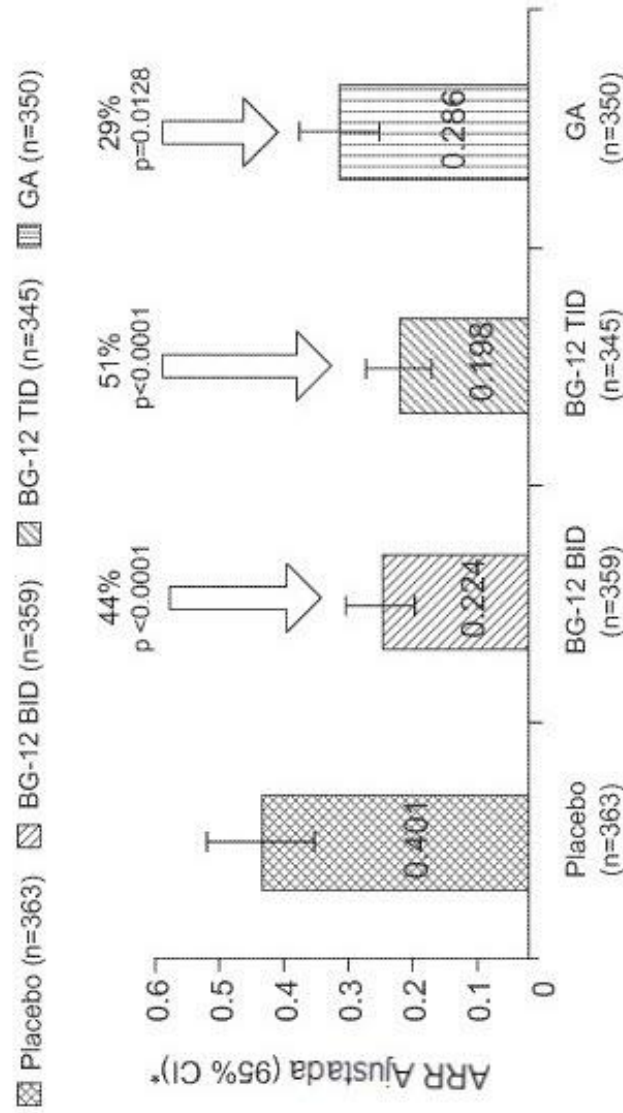
Cambio promedio en RTM desde el punto de referencia en tejido cerebral de apariencia normal (NABT)



Valores p basados en ANCOVA, ajustados para el valor de RTM de NABT de región y de punto de referencia.

FIG. 8

Tasa de recidiva anualizada en 2 años



*ARR calculada con regresión binómica negativa ajustada para el puntaje de EDSS de punto de referencia ($\leq 2,0$ vs $> 2,0$), edad de punto de referencia (< 40 vs ≥ 40), región y número de recidivas en el año previo a la entrada al estudio. Las reducciones y valores p se muestran para su comparación vs placebo

FIG. 9

Distribución de Recidivas en 2 Años

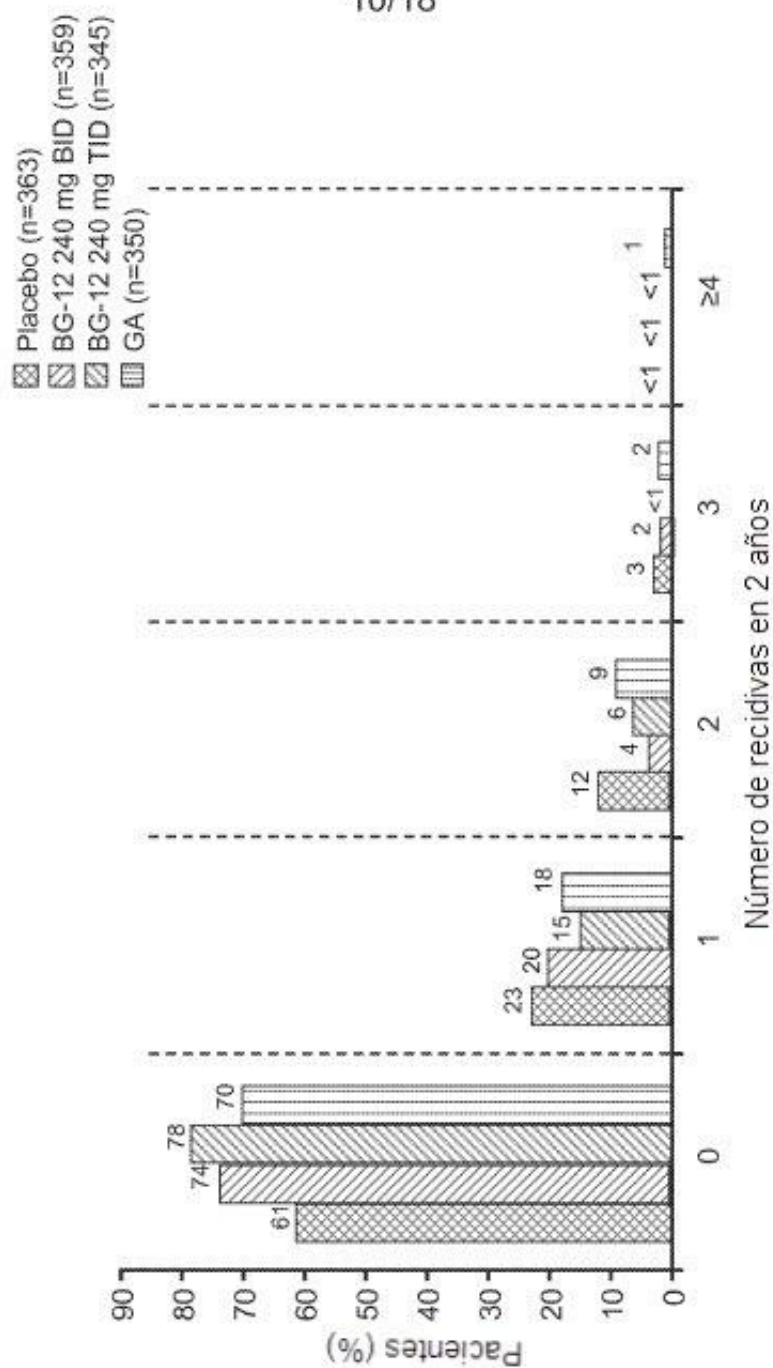
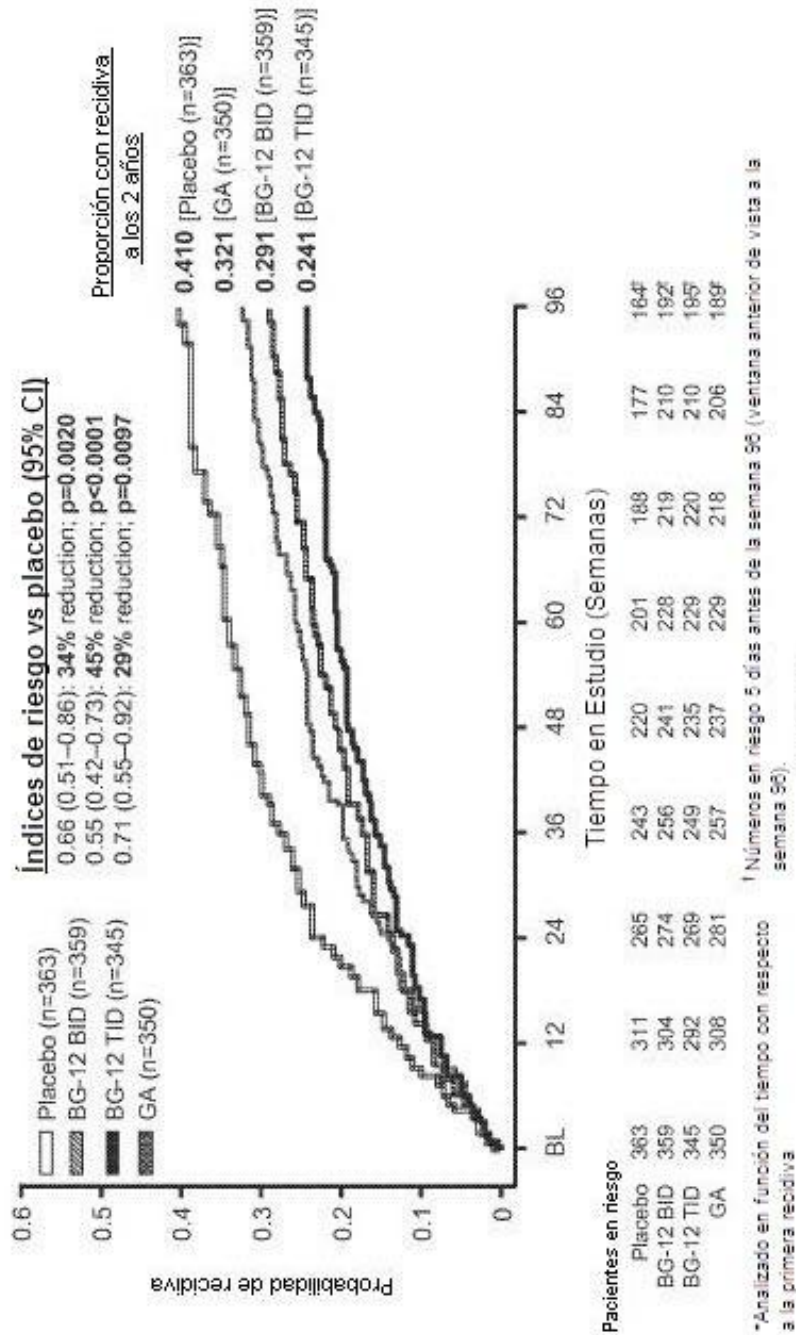


FIG. 10

Proporción de pacientes con recidiva*



Tiempo con respecto a la evolución de discapacidad confirmada a las 12 semanas

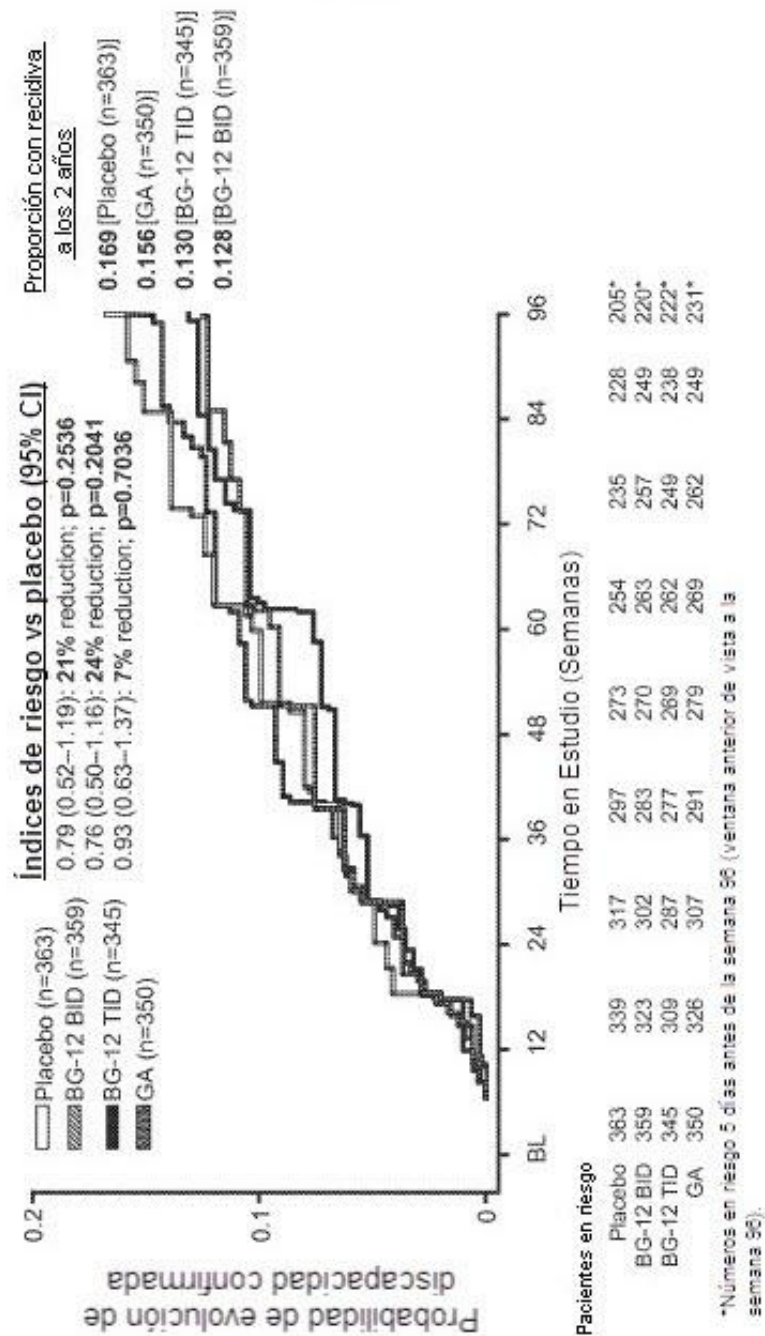


FIG. 12

Resultados de IMR

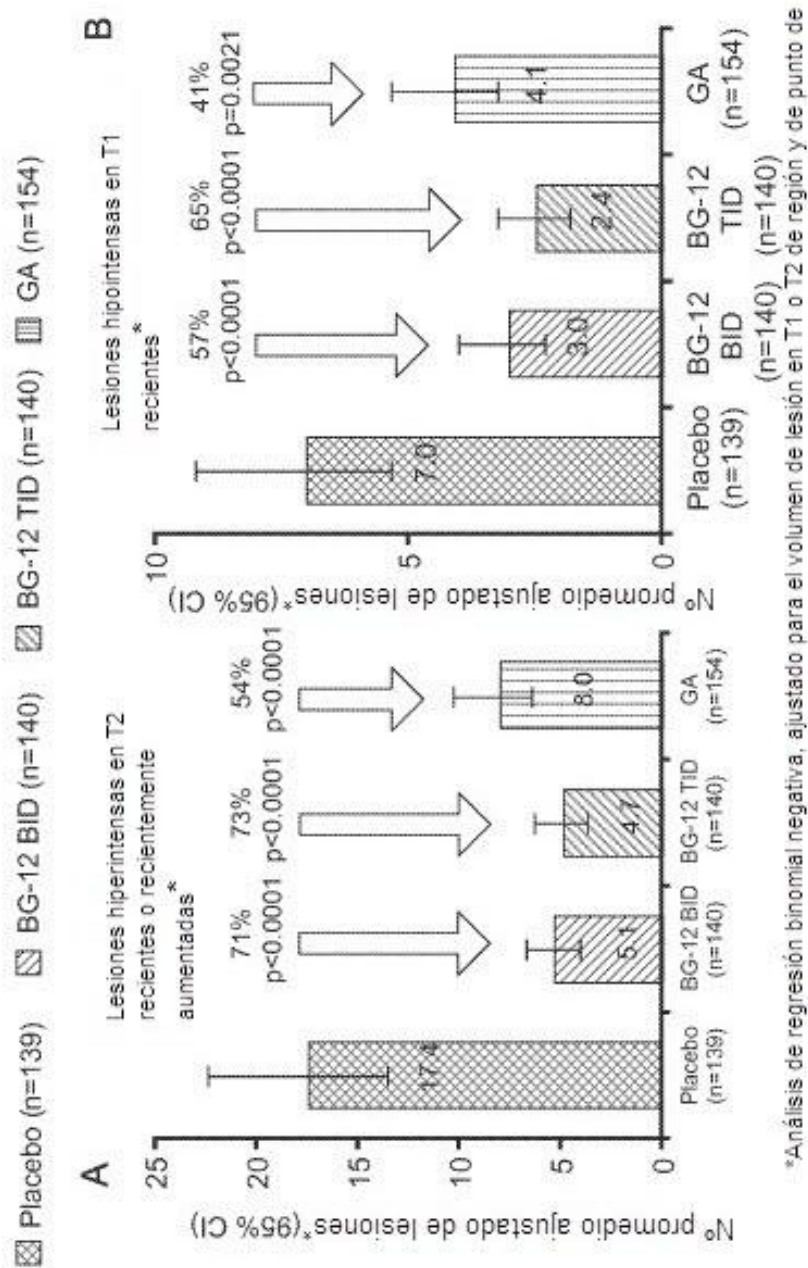
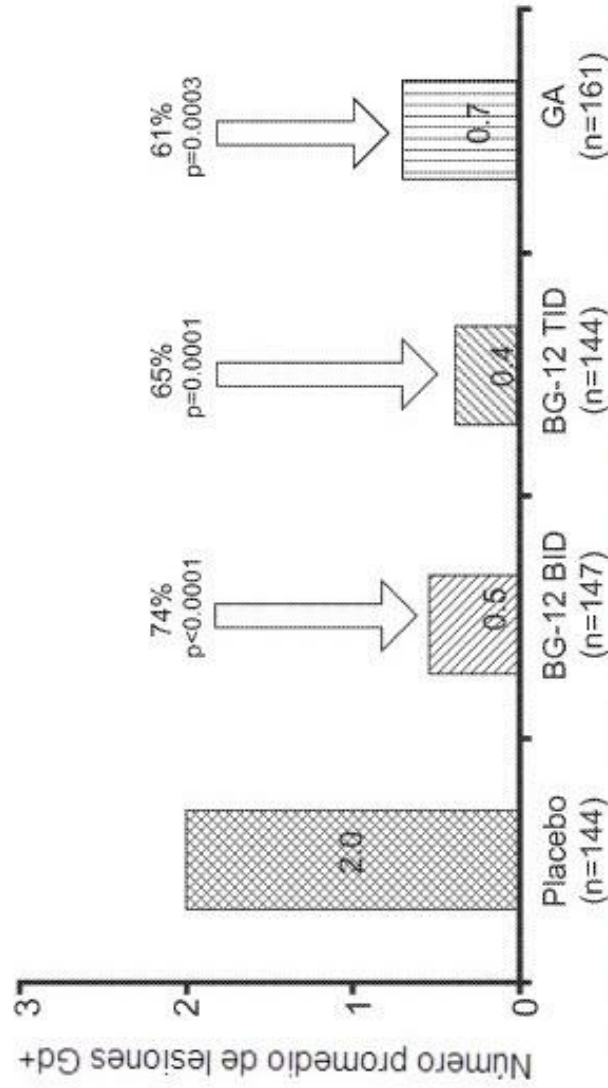


FIG. 13

Lesiones Gd+ (a los 2 años)

▨ Placebo (n=144) ▨ BG-12 BID (n=147) ▨ BG-12 TID (n=144) ▨ GA (n=161)

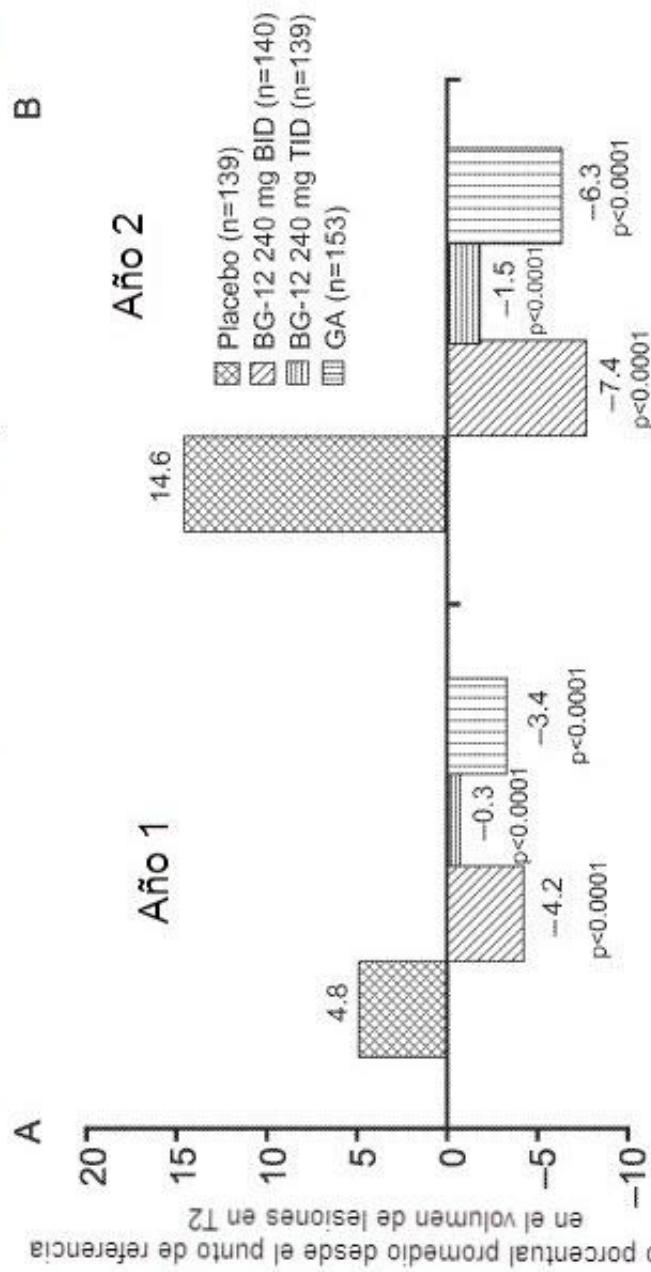


Los valores p son para comparaciones vs placebo, en función del análisis de regresión logística ordinal, ajustado para el número de región y punto de referencia de las lesiones Gd+.

Los porcentajes son la reducción de posibilidades de tener mayor actividad de lesiones Gd+, en comparación en el placebo.

FIG. 14

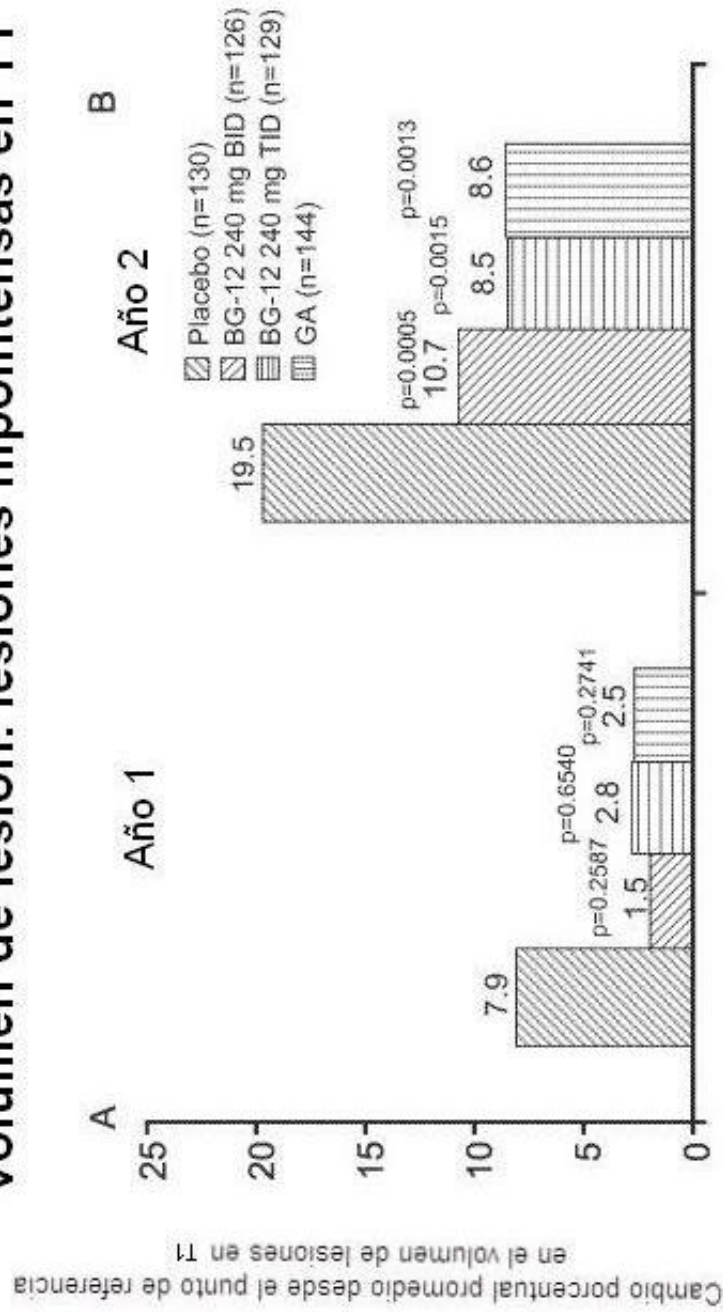
Volumen de lesión: Lesiones Hiperintensas en T2



Los valores p son para comparaciones con placebo, en función de ANCOVA en datos ordenados, ajustado para el volumen de lesiones en T2 de región y de punto de referencia.

FIG. 15

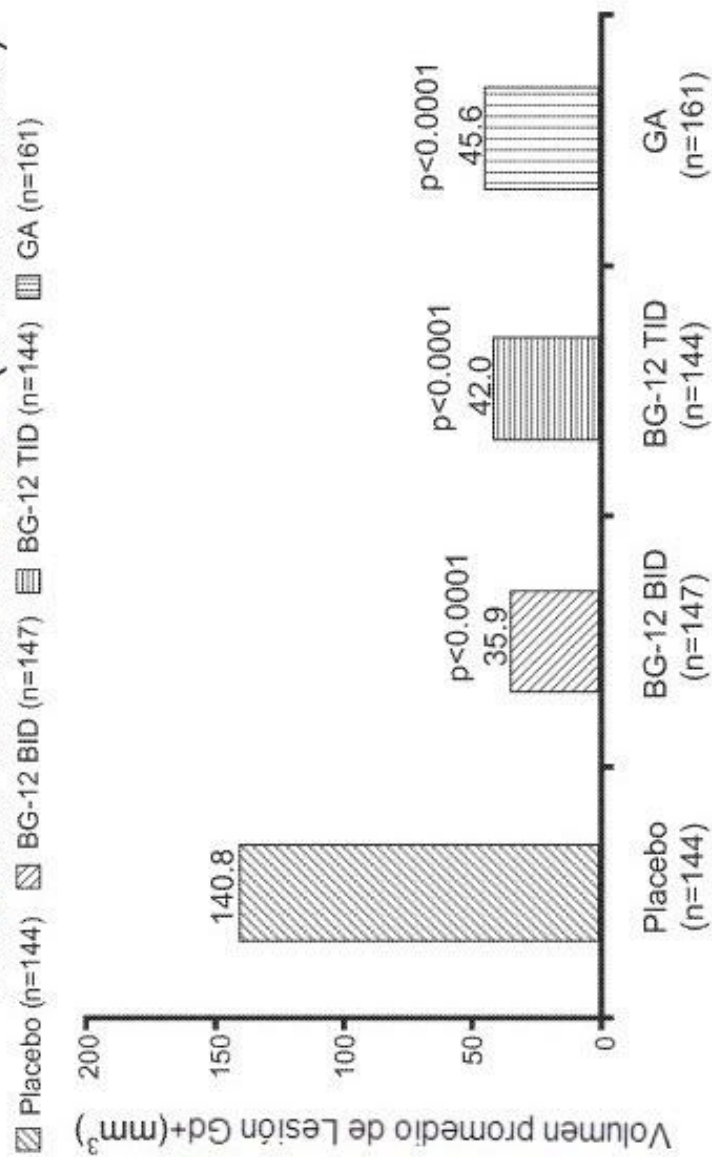
Volumen de lesión: lesiones hipointensas en T1



Los valores p son para comparaciones con placebo, en función de ANCOVA en datos ordenados, ajustado para el volumen de lesiones en T1 de región y de punto de referencia.

FIG. 16

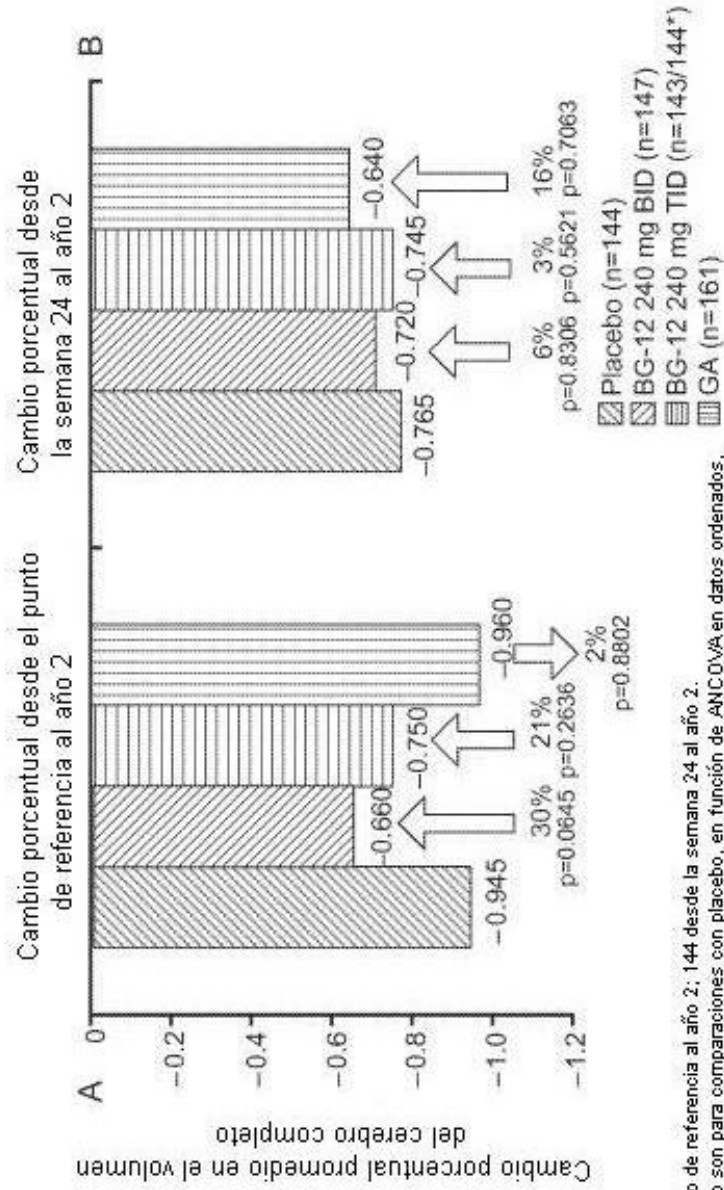
Volumen de Lesión Gd+ (a los 2 años)*



*Análisis post hoc
Los valores p son para comparaciones con placebo, en función de ANCOVA en datos ordenados, ajustado para el volumen de lesiones Gd+ de región y de punto de referencia.

FIG. 17

Atrofia cerebral (Cambio porcentual en el volumen del cerebro completo)



*143 desde el punto de referencia al año 2; 144 desde la semana 24 al año 2.
 Todos los valores p son para comparaciones con placebo, en función de ANCOVA en datos ordenados, ajustado para el volumen de región y de cerebro normalizado en el punto de referencia/semana 24.

FIG. 18

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To: JOHN M. COVERT
STERNE KESSLER GOLDSTEIN & FOX
PLLC
1100 NEW YORK AVENUE, N.W.
WASHINGTON, DC 20005

Date of mailing
(day/month/year) **10 SEP 2012**

Applicant's or agent's file reference
2159.344PC02

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No. PCT/US 12/39721	International filing date (day/month/year) 25 May 2012 (25.05.2012)	Priority date (day/month/year) 26 May 2011 (26.05.2011)
---	---	---

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A01N 37/00; A61K 31/19 (2012.01)
USPC - 514/574
Applicant **BIOGEN IDEC MA INC.**

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1 bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. **571-273-3201**

Date of completion of this opinion
27 July 2012 (27.07.2012)

Authorized officer:
Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 12/39721

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 12/39721

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 5-26

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 5-26 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claims 5-26 are improper multiple-dependent claims because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 5-26

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing: the applicant did not, within the prescribed time limit

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 12/39721

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-4, 27-37, 39, 40	YES
	Claims	38, 41-42	NO
Inventive step (IS)	Claims	NONE	YES
	Claims	1-4, 27-42	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-4, 27-42	YES
	Claims	NONE	NO

2. Citations and explanations:

Claim 38 lacks novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by the article entitled "Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study" by Kappos et al. (hereinafter 'Kappos').

Regarding claim 38, Kappos teaches a method of treating a subject having relapsing-remitting multiple sclerosis (Abstract), comprising orally administering to the subject a composition comprising an excipient and a dose of a fumarate (p. 1464, para 3, BG0012, enteric coated microtablet in gelatin capsules) for at least 24 weeks (abstract), wherein the fumarate is the only active ingredient in the composition (p. 1464, para 3, BG0012, enteric coated microtablet in gelatin capsules) and the therapeutically effective dose is about 720 mg per day (abstract, 240 mg three times per day).

Claims 41-42 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by US 2010/0130607 A1 to Gold.

Regarding claim 41, Gold teaches a method of preserving and/or increasing myelin content (para[0038], [0040]) in a subject having multiple sclerosis comprising administering about 480 mg of a fumarate (para[0042]) to the subject for a period of time sufficient to preserve and/or increase the myelin content (para[0040]).

Regarding claim 42, Gold teaches the method of claim 41, wherein the fumarate is dimethyl fumarate and is administered daily as two doses with each dose being about 240 mg of dimethyl fumarate (para[0042], separate administrations of 2.....equal doses) with each dose being about 240 mg of dimethyl fumarate (para[0042]).

Claim 39 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Kappos.

Regarding claim 39, Kappos teaches the method of claim 38, and teaches wherein a reduction in annualized relapse rate in the subject changes from about 30% after being treated for about 24 weeks (pg 1467-p.1468, para 4, Table 2), but does not teach to about 45% after being treated for about 2 years, and wherein the reduction in annualized relapse rate is relative to a subject receiving placebo. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to expect that the rate of annualized relapse would continue to be reduced as the compound taught by Kappos was shown to be effective and up to 92% relapse free (pg 1468, Table 2) and if the compound had been continually administered over 2 years, the reduction as determined without undue experimentation, would be likely to be in the claimed range.

Claims 1-2, 4, 27-37 and 40 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Gold in view of Kappos.

Regarding claim 1, Gold teaches a method of treating a subject having multiple sclerosis (para[0001], [0013]), comprising orally (para[0015]) administering to the subject about 480 mg per day of a fumarate for a period of time (para[0042]) sufficient to achieve one or more of the following changes:

- (a) reduced frequency of relapse in the subject (para[0038], delay progress of degeneration); and
 - (b) reduced probability of relapse in the subject (para[0038]);
 - (c) reduced annualized relapse rate in the subject (para[0041]);
 - (d) reduced risk of disability progression in the subject (para[0041]);
 - (f) reduced number of new non-enhancing T1 hypointense lesions in the subject (para[0026], [0030]);
 - (g) reduced number of Gd+ lesions in the subject (para[0026]) wherein the changes (a)-(g) are relative to a subject receiving placebo.
- Gold does not specifically disclose the fumarate results relative to a placebo and does not specifically teach (e) reduced number of new or newly enlarging T2 lesions in the subject. However, Gold does teach that the therapeutically effective amount of dimethyl-fumarate is prevents, or delays onset of neurodegeneration (para[0026], [0038]) and teaches that T2 lesions is a sign of disease progression (para[0034]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art that the dimethyl fumarate, which is effective to delay onset or progression of neurodegeneration, would reduce the number of newly formed or enlarging T2 lesions based on the teaching of Gold (para[0026], [0038]). Further, Kappos teaches dimethyl fumarate clinical trials in comparison with a placebo (abstract: Methods). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to have compared the efficacy of the dimethyl fumarate administration disclosed in Gold based on a standard as disclosed in Kappos, in order to have evaluated therapeutic efficacy of the treatment and progress made by the treated subject, through routine experimentation, and it was well known in the art to use placebos as a standard for comparison and Kappos teaches dimethyl fumarate clinical trials in comparison with a placebo (abstract: Methods).

-----continued in Supplemental Box-----

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 12/39721

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Box No. V 2. Citations and explanations:

Regarding claim 2, the method of claim 1 would have been obvious. Gold further teaches wherein the fumarate is dimethyl fumarate (para[0008]-[0009],[0042]-[0044]).

Regarding claim 4, the method of claim 1 would have been obvious. Kappos further teaches wherein the multiple sclerosis is relapsing-remitting multiple sclerosis (abstract).

Regarding claim 27, the method of claim 1 would have been obvious. Gold further teaches wherein the fumarate is dimethyl fumarate and is administered daily in an amount of 480 mg per day (para[0042]), but does not specifically teach as a single dose of about 480 mg. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to determine the number of dosages to administer the amount of dimethyl fumarate that is effective for treating MS because Gold teaches an effective amount (para[0042]), and further specific doses would have been determined through routine experimentation.

Regarding claim 28, the method of claim 1 would have been obvious. Gold further teaches wherein the fumarate is dimethyl fumarate and is administered daily as two doses (para[0042], separate administrations of 2.....equal doses) with each dose being about 240 mg of dimethyl fumarate (para[0042]).

Regarding claim 29, the method of claim 1 would have been obvious. Gold further teaches wherein the fumarate is dimethyl fumarate and is administered for at least 24 weeks (para[0041], administering an amount for a period of time.....to sustain increase in the EDSS score within 1 point or less for 6 months or longer).

Regarding claim 30, the method of claim 1 would have been obvious. Gold further teaches wherein the fumarate is dimethyl fumarate and is administered for at least 1 year (para[0041], administering an amount for a period of time.....to sustain increase in the EDSS score within 1 point or less for 12 months or longer.).

Regarding claim 31, the method of claim 1 would have been obvious. Gold further teaches wherein the fumarate is dimethyl fumarate and is administered for at least 2 years (para[0041], administering an amount for a period of time.....to sustain increase in the EDSS score within 1 point or less for 24 months or longer.).

Regarding claim 32, Gold teaches a method of treating a subject having multiple sclerosis (para[0001], [0004], [0013], [0015]), comprising orally administering to the subject about 480 mg per day of a fumarate for a period of time (para[0042]). Gold does not specifically teach treating RR-MS. Kappos teaches treating relapsing-remitting multiple sclerosis with dimethyl fumarate (abstract). It would have been obvious to use dimethyl fumarate to treat multiple sclerosis and particularly relapsing-remitting multiple sclerosis in view of Kappos. Further, Gold does not teach the administration of fumarate being sufficient to achieve one or more of the following changes:

(a) reduced annualized relapse rate of at least 40%;
(b) reduced risk of disability progression of at least 30%; and
(c) reduced number of new or newly enlarging T2 lesions of at least 70%; wherein the changes (a)-(c) are relative to a subject receiving placebo. Kappos teaches treating a subject having relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS) sufficient to achieve one or more of the following changes:

(a) reduced annualized relapse rate of at least 40% (abstract; Findings; p. 1467-1468, para 4; Table 2). It would have been encompassed within the knowledge level of one of ordinary skill in the art that the dimethyl fumarate administration disclosed in Gold would have the same beneficial effects on RR-MS as those disclosed for an analogous administration in Kappos, because the same therapeutic agent, namely dimethyl fumarate is administered in the methods disclosed in Gold and Kappos. It would therefore have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the methods of treatment disclosed in Gold and Kappos, without undue experimentation, in order to devise a method of treating RR-MS in a subject effectively in a manner sufficient to bring about the claimed changes.

Regarding claim 33, the method of claim 32 would have been obvious. Gold does not teach wherein the change is a reduced annualized relapse rate of at least 50%. Kappos teaches annual relapse rate of at least 50% (p. 1467-p. 1468, para 4 and Table 2). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art that the dimethyl fumarate that Gold teaches would have the same effect on RR-MS because Gold teaches treating MS (para[0038]) with dimethyl fumarate (para[0042]) and Kappos teaches treating RR-MS specifically with the same therapeutic agent (abstract).

Regarding claim 34, the method of claim 32 would have been obvious. Gold does not teach wherein the change is a reduced risk of disability progression of at least 35%. Kappos teaches annual relapse rate of at least 35% (p. 1467-p. 1468, para 4 and Table 2). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art that the dimethyl fumarate that Gold teaches would have the same effect on RR-MS because Gold teaches treating MS (para[0038]) with dimethyl fumarate (para[0042]) and Kappos teaches treating RR-MS specifically with the same therapeutic agent (abstract).

Regarding claim 35, the method of claim 32 would have been obvious. Gold does not specifically teach wherein the change is a reduced number of new or newly enlarging T2 lesions by at least 80% in the subject. Kappos teaches reduced number of new or newly enlarging T2 lesions by at least 80% in the subject (p. 1467, para , reduction 48% over first 24 weeks and no new T2 lesions in 63% of patients; (percentage combined over 80%)). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art that the dimethyl fumarate that Gold teaches would have the same effect on RR-MS because Gold teaches treating MS (para[0038]) with dimethyl fumarate (para[0042]) and Kappos teaches treating RR-MS specifically with the same therapeutic agent (abstract).

Regarding claim 36, the method of claims 32-35 would have been obvious. Gold further teaches wherein the fumarate is dimethyl fumarate and is administered for at least 2 years (para[0041], administering an amount for a period of time.....to sustain increase in the EDSS score within 1 point or less for 24 months or longer).

-----continued in next Supplemental Box-----

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 12/39721

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Regarding claim 37, the method of claim 36 would have been obvious. Gold further teaches wherein the fumarate is dimethyl fumarate and is administered daily as two doses (para[0042] separate administrations of 2.....equal doses) with each dose being about 240 mg of dimethyl fumarate (para[0042]).

Regarding claim 40, the method of claim 1 would have been obvious. Gold does not teach wherein a reduction in annualized relapse rate in the subject changes from about 40% after being treated for about 24 weeks to about 50% after being treated for about 2 years, and wherein the reduction in annualized relapse rate is relative to a subject receiving placebo. Kappos teaches wherein a reduction in annualized relapse rate in the subject changes from about 40% after being treated for about 24 weeks (p. 1467-p.1468, para 4, Table 2), but does not teach to about 50% after being treated for about 2 years, and wherein the reduction in annualized relapse rate is relative to a subject receiving placebo. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to expect that the rate of annualized relapse would continue to be reduced as the compound taught by Kappos was shown to be effective up to 92 % relapse free (p. 1468, Table 2) and if the compound had been continually administered over 2 years, the reduction as determined without undue experimentation, would be likely to be in the claimed range.

Claim 3 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Gold in view of Kappos and further in view of US 2010/0048651 A1 to Gangakhedkar et al. (hereinafter 'Gangakhedkar').

Regarding claim 3, the method of claim 1 would have been obvious. Gold does not teach wherein the fumarate is a compound that is converted to methyl hydrogen fumarate in vivo. Gangakhedkar teaches fumarate diester prodrugs of methyl hydrogen fumarate for therapeutic use in treating multiple sclerosis (para[0002], [0010], higher bioavailability and plasma levels of MHF). In view of such teachings in Gangakhedkar, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art that the dimethyl fumarate composition taught by Gold would have been converted into methyl hydrogen fumarate in vivo providing efficacious therapeutic relief to a subject suffering from multiple sclerosis.

Claims 1-4 and 27-42 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-01-16-029
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin

Secretario del Commonwealth

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Jeanne S. Schmitter
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Massachusetts, cuya comisión expira el 13 de febrero de 2009

Certificado

5. en Boston, Massachusetts
6. el 29 de diciembre de 2006
7. por el Secretario del Commonwealth
8. No. 1196000
9. Sello/estampilla: Gran Sello del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
William Francis Galvin
Secretario del Commonwealth

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

NITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

prueba

513266

8000000000

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN 17 A 11:02

ucb

LEGALIZACIONES
DE BOGOTA D.C.

PODER

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado este día 5 de diciembre de 2006

Firma: (ilegible)

Nombre Impreso: Raymond G. Arner

Cargo: Vicepresidente Senior

Principal Asesor Legal de Propiedad Intelectual

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

En este día 5 de diciembre de 2006, ante mí, el suscrito notario público, compareció personalmente

Raymond G. Arner

y me demostró con base en evidencia satisfactoria de identificación, la cual fue

Identificación con fotografía de Biogen

que es la persona cuyo nombre está firmado en el documento anterior o adjunto, y reconoció ante mí que él/ella lo firmó voluntariamente para el fin expresado.

(firma: ilegible)

Jeanne S. Schmitter, Notario Público

Mi Comisión Expira el 13 de febrero de 2009

Sello seco notarial.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by: Jeanne S. Schmitter

3. acting in the capacity of: Notary Public

4. bears the seal/stamp of: the State of Massachusetts
whose commission expires on: February 13, 2009

Certified

5. at: Boston, Massachusetts

6. the: 29 December, 2006

7. by: the Secretary of the Commonwealth

8. No.: 1196000

9. Seal/stamp:

Great Seal of the Commonwealth

10. Signature:



William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



Los abajo firmados,
BIOGEN IDEC MA INC, Organizada iy existente
bajo las leyes de Massachusetts , Estados
Unidos.

con domicilio en
14 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142.
Estados Unidos.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designen, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones;
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar,
someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con
todas las demás facultades que resulten necesarias,
y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado a los 5 días de Diciembre, 2006.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

The undersigned,

**BIOGEN IDEC MA INC., organized and existing
under the laws of Massachusetts, United States.**

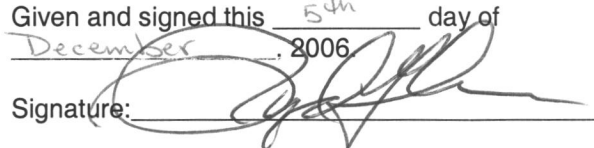
domiciled at
**14 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142.
United States.**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of
Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72
No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal
representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents, so as to comply with paragraph 1o. of article
543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose
we authorize them to take before the said authorities
all the necessary steps for the said end; to file
petitions, declarations, claims, recourses and
withdrawals, to draw up specifications; to file
amendments, to limit the scope of applications, file
oppositions; file cancellations total or partially waive
registrations, to pay all installments and effect all
other payments prescribed by law; to receive proper
receipts, to comply with all other requirements and, in
short, to take all those measures which they may
deem fit for the protection of our interests; and in
case of opposition, where the proceedings be passed
over to the courts, we authorize said agents to act on
our behalf, as complainants as well as defendants,
before the competent judges, with full powers to
make arrangements, to submit to arbitrators, to
desist, to collect, to appeal and, in short, with all such
further powers as may be required, and we hereby
declare from now on as valid and good all that said
representatives and/or the agents by any one of them
appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply
for protocolization of this document and of any power
of attorney by any one of them conferred in our
name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 5th day of
December, 2006.

Signature: 

Printed Name: Raymond G. Arner

Title: Senior Vice President
Chief Intellectual Property Counsel

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Estado de Massachusetts {ss
Condado de Middlesex
Hoy 5 de Diciembre de 2006, compareció
Raymond G. Arner, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Vicepresidente Senior
de Biogen Idec Ma, Inc.
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Massachusetts,
, domiciliada en la ciudad de Cambridge
, Condado Middlesex de

Estado de Massachusetts Estados Unidos de America.
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
social; conforme a las leyes del Estado de
Massachusetts,
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Cambridge,
Estado de Massachusetts con fecha 12 NOV, 2003, y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

State of Massachusetts {ss
County of Middlesex
On this (date) day of (month), 2006, personally
came (name of the person who signed the POA)
Raymond G. Arner
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the (legal
representant)
Sr.VP, Secretary of **BIOMGEN IDEC MA, INC.**
, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of **Massachusetts**,
,
domiciled at the City of **Cambridge**,
County of Middlesex, State **Massachusetts**
of **United States of America**,
, legally constituted for a period
of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of **Massachusetts**,
; that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Cambridge, State of Massachusetts, under date of
12 November 2003, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

Jeanne S. Schmitter
Notary Public (signature)
On this 5th day of December, 2006, before
me, the undersigned notary public, personally appeared
Raymond G. Arner
and proved to me through satisfactory evidence of
identification, which were
Biogen Idec photo ID badge
to be the person whose name is signed on the preceding
or attached document, and acknowledged to me that
he/she signed it voluntarily for its stated purpose.
Jeanne S. Schmitter
JEANNE S. SCHMITTER, Notary Public
My Commission Expires February 13, 2009

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 November 2012 (29.11.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/162669 A1

- (51) **International Patent Classification:**
A01N 37/00 (2006.01) *A61K 31/19* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/US2012/039721
- (22) **International Filing Date:**
25 May 2012 (25.05.2012)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
61/490,572 26 May 2011 (26.05.2011) US
61/625,624 17 April 2012 (17.04.2012) US
- (71) **Applicant** (for all designated States except US): **BIOGEN IDEC MA INC.** [US/US]; 14 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142 (US).
- (72) **Inventors; and**
- (75) **Inventors/Applicants** (for US only): **DAWSON, Katherine** [US/US]; 561 Canton Street, Westwood, MA 02090 (US). **O'NEILL, Gilmore** [US/US]; 17 Grove Street, Medford, MA 02155 (US). **SANDROCK, Alfred** [US/US]; 316 Hartman Road, Newton, MA 02459 (US).
- (74) **Agents:** **CIMBALA, Michele, A.** et al.; Sterne Kessler Goldstein & Fox PLLC, 1100 New York Avenue, N.w., Washington, DC 20005 (US).
- (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, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— with international search report (Art. 21(3))

(54) **Title:** METHODS OF TREATING MULTIPLE SCLEROSIS AND PRESERVING AND/OR INCREASING MYELIN CONTENT

(57) **Abstract:** Methods of treating multiple sclerosis in a subject, including: reducing the frequency of relapse, reducing the annualized relapse rate, reducing the risk of disability progression, reducing the number of new or newly enlarging T2 lesions, reducing the number of gadolinium lesions; and methods of preserving/increasing myelin content in a subject having multiple sclerosis; by daily administering a composition containing a fumarate, such as dimethyl fumarate or monomethyl fumarate, to the subject.



WO 2012/162669 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 2159.344PC02	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 12/39721	International filing date (<i>day/month/year</i>) 25 May 2012 (25.05.2012)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 26 May 2011 (26.05.2011)
Applicant BIOGEN IDEC MA INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/39721

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-26
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/39721

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 37/00; A61K 31/19 (2012.01)

USPC - 514/574

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

USPC: 514/574

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

USPC: 514/557; 560/190 (see search terms below)

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

PUBWEST, Google, Google Scholar, Multiple sclerosis, dialkyl fumarate, fumaric, fumarate, alkyl fumarate, dimethyl fumarate, methyl hydrogen fumarate, preventing, reducing, relapse, progression, lesions, relapsing remitting

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2010/0130607 A1 (Gold) 27 May 2010 (27.05.2010) para [0001], [0004]-[0005], [0008]-[0009], [0013], [0015], [0026], [0030], [0034], [0038]-[0044]	41-42 ----- 1-4, 27-37, 40
X --- Y	Kappos et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. The Lancet, 2008, Vol 372, pp 1463-1472; abstract, pg 1464, para 3, pg 1467-1468, para 4, Table 2	38-39 ----- 1-4, 27-37, 40
Y	US 2010/0048651 A1 (Gangakhedkar et al.) 25 February 2010 (25.02.2010) para [0002], [0010]	3
A	Fox. BG00012-A Novel Oral Therapy in Development for the Treatment of Multiple Sclerosis. European Neurological Review, 2008, pg 99-103	1-4, 27-42
A	US 2011/0112196 A1 (Lukashev) 12 May 2011 (12.05.2011) para [0001], [0017]-[0020], [0042]-[0043], [0105]-[0102], [0170]	1-4, 27-42
A	US 2008/0299196 A1 (Nilsson et al.) 04 December 2008 (04.12.2008) para [0001], [0015], [0099], [0102], [0150]	1-4, 27-42



Further documents are listed in the continuation of Box C.



* 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 application or patent 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

27 July 2012 (27.07.2012)

Date of mailing of the international search report

10 SEP 2012

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/39721

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 7,320,999 B2 (Joshi et al.) 22 January 2008 (22.01.2008) col 3, ln 32-40; col 4, ln 45-55; col. 6, ln 15-20, col. 7- col. 8	1-4, 27-42
A	US 2008/0260728 A1 (Panzara) 23 October 2008 (23.10.2008) entire document	1-4, 27-42
A	Gold et al. Oral Therapies for Multiple Sclerosis: A Review of Agents in Phase III Development or Recently Approved. CNS Drugs, January 2011, Vol 25, No 1, pp 37-52(16)	1-4, 27-42

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐													
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-11-13													
(51) Clasificación Internacional: A01N 37/00													
(71) Solicitante(s): BIOGEN IDEC MA INC.													
(72) Inventor(es): DAWSON, Katherine; O'NEILL, Gilmore y SANDROCK, Alfred.													
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE													
<table><tr><td>(30) Prioridad</td><td>(31) No. Prioridad</td><td>(32) Fecha</td><td>(33) País</td></tr><tr><td></td><td>61/490,572</td><td>26-05-11</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/625,624</td><td>17-04-12</td><td>US</td></tr></table>		(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País		61/490,572	26-05-11	US		61/625,624	17-04-12	US
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País										
	61/490,572	26-05-11	US										
	61/625,624	17-04-12	US										
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-12-13	(87) Publicación internacional:												
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT	Fecha: 29-11-12												
Fecha de presentación de la solicitud: 25-05-12	No. Publicación: WO 2012/162669 A1												
No. de solicitud: PCT/US2012/039721													
(54) Título: MÉTODOS PARA TRATAR LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y PRESERVAR Y/O AUMENTAR EL CONTENIDO DE MIELINA.													
(57) Resumen - Reivindicación(es):													
Resumen.-													
Métodos para tratar la esclerosis múltiple en un sujeto, que incluyen: reducir la frecuencia de recidiva, reducir la tasa de recidiva anualizada, reducir el riesgo de la evolución de la discapacidad, reducir el número de lesiones en T2 recientes o recientemente aumentadas, reducir el número de lesiones del gadolinio; y métodos para preservar/aumentar el contenido de mielina en un sujeto que tiene esclerosis múltiple al administrar diariamente una composición que contiene un fumarato, tal como fumarato de dimetilo o fumarato de monometilo, al sujeto.													
Sector: Medicina. Métodos y composiciones para tratar la esclerosis múltiple.													

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐													
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-11-13													
(51) Clasificación Internacional: A01N 37/00													
(71) Solicitante(s): BIOGEN IDEC MA INC.													
(72) Inventor(es): DAWSON, Katherine; O'NEILL, Gilmore y SANDROCK, Alfred.													
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE													
<table><tr><td>(30) Prioridad</td><td>(31) No. Prioridad</td><td>(32) Fecha</td><td>(33) País</td></tr><tr><td></td><td>61/490,572</td><td>26-05-11</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/625,624</td><td>17-04-12</td><td>US</td></tr></table>		(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País		61/490,572	26-05-11	US		61/625,624	17-04-12	US
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País										
	61/490,572	26-05-11	US										
	61/625,624	17-04-12	US										
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-12-13	(87) Publicación internacional												
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 29-11-12												
Fecha de presentación de la solicitud: 25-05-12	No. publicación: WO 2012/162669 A1												
No. de solicitud: PCT/US2012/039721													
(54)Título: MÉTODOS PARA TRATAR LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y PRESERVAR Y/O AUMENTAR EL CONTENIDO DE MIELINA.													

TRADUCCION OFICIAL No. 2013-11-15-655
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Sello
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

7 de octubre de 2011

PTAS

501684826

STERNE, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX PLLC
1100 NEW YORK AVENUE, N.W.
WASHINGTON, DC 20005

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO LOS NUMEROS DE ROLLO Y MICROFICHA CUYAS REFERENCIAS SE INDICAN A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION QUE ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO CONTIENE REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE FIGURA EN ESTA NOTIFICACION EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE SU SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT DIVISION SERVICES, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 10/07/2011

ROLLO / MICROFICHA: 027032 / 0064

NUMERO DE PAGINAS: 5

RESUMEN: TRASPASO DE LOS INTERESES DEL CEDENTE(S) (VER DOCUMENTO PARA
DETALLES). NUMERO DE EXPEDIENTE: 2159.3440000

CEDENTE:

DAWSON, KATHERINE

FECHA DEL DOCUMENTO: 07/19/2011

CEDENTE:

O'NEILL, GILMORE

FECHA DEL DOCUMENTO: 09/09/2011

CEDENTE:

SANDROCK, ALFRED

FECHA DEL DOCUMENTO: 07/25/2011

CESIONARIO:

BIOGEN IDEC MA INC.

14 CAMBRIDGE CENTER

CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02142

NUMERO DE SOLICITUD: 61490572

FECHA DE PRESENTACIÓN: 05 / 26 / 2011

NUMERO DE PATENTE:

FECHA DE EXPEDICIÓN:

TITULO: METODOS PARA TRATAR ESCLEROSIS MULTIPLE Y AUMENTAR EL CONTENIDO
DE MIELINA

SUCURSAL DE SERVICIOS DE TRASPASOS

DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

TRASPASO

Por una consideración valiosa, nosotros, Katherine DAWSON, de Westwood, MA; Gilmore O'NEILL de Medford, MA; y Alfred SANDROCK, de Newton, MA, por el presente traspasamos a Biogen Idec MA Inc., una sociedad de Massachusetts que tiene su domicilio en:

14 Cambridge Center
Cambridge, Massachusetts 02142,

y a sus sucesores y cesionarios (colectivamente llamados "el Cesionario"), todo nuestro derecho, título e interés en todo el mundo en las invenciones y mejoras que son objeto de una solicitud para los Estados Unidos llamada Métodos para Tratar Esclerosis Múltiple y Aumentar el Contenido de Mielina, presentada el 26 de mayo de 2011, y a la que se asignó Número de Solicitud Provisional de los Estados Unidos 61/490,572, este traspaso incluyendo dicha solicitud, cualquiera y todas las patentes de utilidad extranjeras y solicitudes de patente de los Estados Unidos, incluyendo solicitudes de continuación, continuación en parte, divisionales, reemisiones, y reexamen, modelos de utilidad, y registros de diseño otorgados para cualquiera de dichas invenciones o mejoras, y el derecho a reivindicar prioridad con base en la fecha de presentación de dicha solicitud bajo la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, el Tratado de Cooperación de Patentes, la Convención de Patentes Europea, y todos los otros tratados de propósitos similares; y nosotros autorizamos al Cesionario para que solicite en todos los países en nombre nuestro o en su nombre propio para patentes, modelos de utilidad, registros de diseño y derechos semejantes de exclusión y para certificados de inventores para dichas invenciones y mejoras; y nosotros acordamos para nosotros mismos y nuestros respectivos herederos, representantes legales y cesionarios, sin compensación adicional llevar a cabo dichos actos legítimos y firmar dichas solicitudes, traspasos, Declaraciones Preliminares y otros documentos legítimos adicionales según el Cesionario pudiese solicitar razonablemente solicitar para efectuar este traspaso completamente.

FECHA: 19 de julio de 2011

(firma: ilegible)

Katherine DAWSON

ESTADO DE MASSACHUSETTS)
CONDADO DE MIDDLESEX) SS.

Ante mí este día 19 de julio de 2011, compareció personalmente Katherine DAWSON quien sé que es la persona cuyo nombre está suscrito en el Traspaso anterior, quien me demostró por medio de evidencia satisfactoria de identificación en la forma de conocida personalmente, y reconoció que ella suscribió el mismo como su acto y acción libres para los fines ahí contenidos.

Sello Cathy Lydon
Notario Público
Mancomunidad de Massachusetts
Mi Nombramiento Expira
13 de octubre de 2017

(firma: ilegible)
Notario Público
Mi Nombramiento Expira: 13 de octubre de 2017

[Sello del Notario Acá]

FECHA: 9 de septiembre de 2011

(firma: ilegible)
Gilmore O'NEILL

ESTADO DE MASSACHUSETTS)
CONDADO DE MIDDLESEX) SS.

Ante mí este día 9 de septiembre de 2011, compareció personalmente Gilmore O'NEILL quien sé que es la persona cuyo nombre está suscrito en el Traspaso anterior, quien me demostró por medio de evidencia satisfactoria de Licencia de Massachusetts, y reconoció que él suscribió el mismo como su acto y acción libres para los fines ahí contenidos.

Sello Karen Brown
Notario Público
Mancomunidad de Massachusetts
Mi Nombramiento Expira
15 de noviembre de 2013

(firma: ilegible)
Notario Público
Mi Nombramiento Expira: 11 / 15 / 2013

[Sello del Notario Acá]

FECHA: 25 de julio de 2011

(firma: ilegible)

Alfred SANDROCK

ESTADO DE MASSACHUSETTS)

CONDADO DE MIDDLESEX) SS.

Ante mí este día 25 de julio de 2011, compareció personalmente Alfred SANDROCK quien sé que es la persona cuyo nombre está suscrito en el Traspaso anterior, quien me demostró por medio de evidencia satisfactoria de identificación en la forma de licencia de Massachusetts, y reconoció que él suscribió el mismo como su acto y acción libres para los fines ahí contenidos.

Sello Karen Brown
Notario Público
Mancomunidad de Massachusetts
Mi Nombramiento Expira
15 de noviembre de 2013

(firma: ilegible)

Notario Público

Mi Nombramiento Expira: 11 / 15 / 2013

[Sello del Notario Acá]

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de noviembre de 2013, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

OCTOBER 7, 2011

PTAS

STERNE, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX PLLC
1100 NEW YORK AVENUE, N.W.
WASHINGTON, DC 20005

501684826

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 10/07/2011

REEL/FRAME: 027032/0064
NUMBER OF PAGES: 5

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 2159.3440000

ASSIGNOR:
DAWSON, KATHERINE

DOC DATE: 07/19/2011

ASSIGNOR:
O'NEILL, GILMORE

DOC DATE: 09/09/2011

ASSIGNOR:
SANDROCK, ALFRED

DOC DATE: 07/25/2011

ASSIGNEE:
BIOGEN IDEC MA INC.
14 CAMBRIDGE CENTER
CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02142

APPLICATION NUMBER: 61490572

FILING DATE: 05/26/2011

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: METHODS OF TREATING MULTIPLE SCLEROSIS AND INCREASING MYELIN
CONTENT

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 - WWW.USPTO.GOV

027032/0064 PAGE 2

PUBLIC RECORDS DIVISION

ASSIGNMENT

For valuable consideration, we, Katherine DAWSON, of Westwood, MA; Gilmore O'NEILL of Medford, MA; and Alfred SANDROCK, of Newton, MA, hereby assign to Biogen Idec MA Inc., a corporation of Massachusetts having a place of business at:

14 Cambridge Center
Cambridge, Massachusetts 02142,

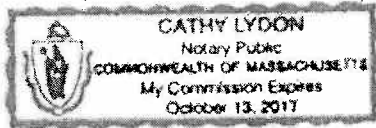
and its successors and assigns (collectively hereinafter called "the Assignee"), our entire right, title and interest throughout the world in the inventions and improvements which are subject of an application for United States Patent entitled Methods of Treating Multiple Sclerosis and Increasing Myelin Content, filed May 26, 2011, and assigned U.S. Provisional Application Number 61/490,572, this assignment including said application, any and all United States and foreign utility patents and patent applications, including continuation, continuation-in-part, divisional, reissue, and reexamination applications, utility models, and design registrations granted for any of said inventions or improvements, and the right to claim priority based on the filing date of said application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the Patent Cooperation Treaty, the European Patent Convention, and all other treaties of like purposes; and we authorize the Assignee to apply in all countries in our name or in its own name for patents, utility models, design registrations and like rights of exclusion and for inventors' certificates for said inventions and improvements; and we agree for ourselves and our respective heirs, legal representatives and assigns, without further compensation to perform such lawful acts and to sign such further applications, assignments, Preliminary Statements and other lawful documents as the Assignee may reasonably request to effectuate fully this assignment.

DATE: July 19, 2011

Katherine Dawson
Katherine DAWSON

STATE OF Massachusetts)
COUNTY OF Middlesex) SS.

Before me this 19th day of July, 2011, personally appeared Katherine DAWSON known to me to be the person whose name is subscribed to the foregoing Assignment, proved to me through satisfactory evidence of identification in the form of personally known, and acknowledged that she executed the same as her free act and deed for the purposes therein contained.



Cathy Lydon
Notary Public
My Commission Expires: Oct. 13, 2017

[Notary's Seal Here]

DATE September 9th 2011

Gilmore O'Neill
Gilmore O'NEILL

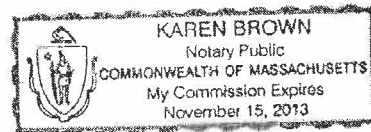
STATE OF Massachusetts SS.
COUNTY OF Middlesex

Before me this 9th day of September, 20 11, personally appeared Gilmore O'NEILL, known to me to be the person whose name is subscribed to the foregoing Assignment, proved to me through satisfactory evidence of identification in the form of Massachusetts License, and acknowledged that he executed the same as his free act and deed for the purposes therein contained.

Karen Brown
Notary Public

My Commission Expires: 11/15/13

[Notary's Seal Here]



DATE: July 25, 2011

Alfred Sandrock
Alfred SANDROCK

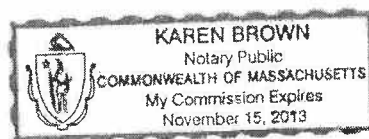
STATE OF Massachusetts)
COUNTY OF Middlesex) SS.

Before me this 25th day of July, 20 11, personally appeared Alfred SANDROCK known to me to be the person whose name is subscribed to the foregoing Assignment, proved to me through satisfactory evidence of identification in the form of Ma license, and acknowledged that he executed the same as his free act and deed for the purposes therein contained.

Karen Brown
Notary Public

My Commission Expires: 11/15/2013

[Notary's Seal Here]



1378052_1.doc