

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 810 823**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2009 E 18201062 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3453387**

54 Título: **Régimen de dosificación para un agonista del receptor S1P**

30 Prioridad:

22.12.2008 US 139672 P
19.06.2009 US 218530 P
29.09.2009 US 246715 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.03.2021

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

SCHMOUDER, ROBERT;
DUMORTIER, THOMAS;
DAVID, OLIVIER y
LOOBY, MICHAEL

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 810 823 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Régimen de dosificación para un agonista del receptor S1P

La presente invención se refiere a un régimen de dosificación de un modulador o agonista del receptor S1P. Más específicamente, la presente invención se refiere a un régimen de dosificación para el tratamiento de pacientes que padecen enfermedades autoinmunes seleccionadas de la lista que consiste en esclerosis múltiple, polimiositis, nefritis lúpica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis con un modulador o agonista del receptor S1P.

Los moduladores o agonistas del receptor S1P son compuestos que señalan como agonistas en uno o más receptores de fosfato de esfingosina-1, por ejemplo, S1P1 a S1P8. La unión de un agonista a un receptor S1P puede, por ejemplo, dar como resultado la disociación de proteínas G heterotriméricas intracelulares en Gá-GTP y Gâa-GTP, y/o el aumento de la fosforilación del receptor ocupado por agonista, y/o la activación de vías de señalización aguas abajo/quinasas.

Los moduladores o agonistas del receptor S1P son compuestos terapéuticos útiles para el tratamiento de diversas afecciones en mamíferos, especialmente en seres humanos. Por ejemplo, la eficacia de los moduladores o agonistas del receptor S1P en la prevención del rechazo de trasplantes se ha demostrado en modelos de rata (piel, corazón, hígado, intestino delgado), perro (riñón) y mono (riñón). Además, debido a su potencia inmunomoduladora, los moduladores o agonistas del receptor S1P también son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. En particular, la eficacia del agonista del receptor S1P FTY720 en el tratamiento de la esclerosis múltiple se ha demostrado en humanos (como se describe en, por ejemplo, "FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis". Mehling M, Brinkmann V, Antel J, Bar-Or A, Goebels N, Vedrine C, Kristofic C, Kuhle J, Lindberg RL, Kappos L. *Neurology*. 2008 Oct 14;71(16):1261-7; y "Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis". Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G, Radue EW; FTY720 D2201 Study Group. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1124-40.).

La esclerosis múltiple es la causa principal de discapacidad neurológica en adultos jóvenes y el trastorno desmielinizante más común del sistema nervioso central. Las terapias disponibles actualmente, tales como el interferón-â y el acetato de glatiramer, solo tienen una eficacia moderada y, por lo tanto, solo muestran efectos marginales en la progresión de la enfermedad. Adicionalmente, estos agentes biológicos se administran por vía parenteral y están asociados con algunos efectos adversos tales como, por ejemplo, reacciones localizadas en el sitio de inyección y síntomas piréticos. Por lo tanto, existe una fuerte necesidad médica de un tratamiento oral eficaz para la esclerosis múltiple. Los moduladores o agonistas del receptor S1P pueden producir un efecto cronotrópico negativo, esto es, pueden reducir el ritmo cardíaco, como se describe, por ejemplo, en "FTY720: Placebo-Controlled Study of the Effect on Cardiac Rate and Rhythm in Healthy Subjects", Robert Schmouder, Denise Serra, Yibin Wang, John M. Kovarik, John DiMarco, Thomas L. Hunt and Marie-Claude Bastien. *J. Clin. Pharmacol.* 2006; 46; 895. La administración de 1.25 mg de FTY720 puede inducir una disminución en la frecuencia cardíaca de aproximadamente 8 latidos/min (BPM). Sin embargo, no se observaron cambios significativos con respecto al valor basal en el gasto cardíaco, el volumen sistólico o la resistencia vascular sistémica en "Oral fingolimod (FTY720), 0.5 or 1.25 mg, for 14 days has no effect on cardiac function", Robert Schmouder, Cherrie Liu, Oliver J. David and Nan Wang; *Multiple Sclerosis* 2008; 14: S29-S293; Resumen P507. La bradicardia transitoria pero asintomática fue el evento adverso más común en "First Human Trial of FTY720, a Novel Immunomodulator, in Stable Renal Transplant Patients", *J. Am. Soc. Nephrol.* 13: 1073-1083, 2002. Investigaciones adicionales indicaron que la disminución de la frecuencia cardíaca causada por la administración aguda de FTY720 está mediada por el canal de potasio dependiente de proteína G IKACH, como se informó en Koyrakh et al, *Am. J. Trans.* 2005; 5; 529-536.

Como consecuencia de este efecto secundario, el modulador S1P o la terapia agonista pueden tener que iniciarse bajo estrecha supervisión médica para verificar que el ritmo cardíaco se mantenga a un nivel aceptable. Esto puede implicar la hospitalización de pacientes, lo que hace que el tratamiento sea más costoso y complicado.

Por lo tanto, existe la necesidad de reducir el efecto secundario cronotrópico negativo que puede generarse mediante la administración de moduladores o agonistas del receptor S1P, mientras se mantiene la capacidad de administrar una dosificación adecuada para tratar o prevenir las enfermedades para las cuales se administra el compuesto. Adicionalmente, existe la necesidad de mejorar el cumplimiento del paciente.

El documento WO2009/155475 (que forma parte del estado de la técnica según el artículo 54(3) EPC) describe formulaciones farmacéuticas que comprenden FTY720 y el uso de las mismas para tratar, prevenir o retrasar la progresión de la esclerosis múltiple en un paciente pediátrico. El documento WO2009/115954 (que forma parte del estado de la técnica según el artículo 54 (3) EPC) describe un régimen de dosificación en el que se administra un agonista selectivo del receptor S1Pi a un sujeto de tal manera que durante la fase de tratamiento inicial el receptor selectivo S1Pi el agonista se administra a una dosis que induce la desensibilización del corazón en el que dicha dosis está por debajo de la dosis objetivo, y a una frecuencia de dosificación que mantiene la desensibilización del corazón, hasta que no se produzca una reducción aguda de la frecuencia cardíaca, seguida de un aumento de la dosis a la dosis objetivo del agonista selectivo del receptor S1Pi. "Blood pressure and diabetes"; Dec 2008; David Kinshuck

afirma que un plan de tratamiento para la presión arterial alta generalmente se debe realizar de manera gradual, agregando medicamentos o aumentando las dosis de comprimidos, según la caída de presión arterial necesaria.

Breve divulgación de la invención

5 Sorprendentemente, se ha descubierto que al administrar el modulador o agonista del receptor S1P según un régimen de dosificación específico, es posible reducir los efectos secundarios que pueden estar asociados con la administración de tales compuestos. Por ejemplo, administrar un modulador o agonista del receptor S1P según el régimen de dosificación específico de la presente invención puede reducir significativamente, o incluso eliminar por completo, el efecto secundario cronotrópico negativo. En particular, puede evitar una caída brusca de la frecuencia cardíaca.

10 La administración de un modulador o agonista del receptor S1P según el régimen de dosificación específico de la presente invención también puede reducir significativamente o incluso eliminar por completo los riesgos de que los pacientes que toman el modulador o agonista del receptor S1P sufran bloqueos auriculoventriculares (AV) o pausa del corazón

15 Adicionalmente, el régimen de dosificación específico de la presente invención permite administrar un modulador o agonista del receptor S1P a categorías de pacientes para los cuales la proporción riesgo/beneficio puede ser menos favorable. Tales pacientes son, por ejemplo, pacientes susceptibles o que padecen insuficiencia cardíaca o arritmias, pacientes con bloqueos auriculoventriculares de alto grado o síndrome del seno enfermo, pacientes con antecedentes de episodios sincopales o pacientes bajo betabloqueantes o tratamiento antiarrítmico, tales como pacientes bajo fármacos antiarrítmicos; o pacientes que han sufrido una interrupción o tratamiento de vacaciones en el régimen de dosificación de mantenimiento, por ejemplo, un descanso de más de 4 días, más de 6, 8, 10, 12 o 14 días.

20 El régimen de dosificación de la presente invención es un régimen para el inicio de la terapia modulador o agonista del receptor S1P, que permite alcanzar el rango de dosis terapéutica diaria estándar del receptor S1P con efectos cronotrópicos negativos mínimos y/o los efectos bloqueo AV posiblemente asociados con la terapia moduladora del receptor S1P.

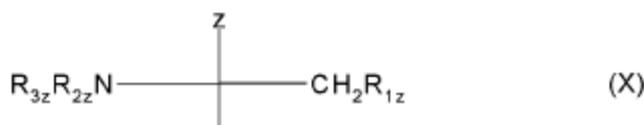
25 Moduladores o agonistas del receptor S1P

Los agonistas o moduladores preferidos del receptor S1P son, por ejemplo, compuestos que, además de sus propiedades de unión a S1P, también tienen propiedades aceleradoras de referencia de linfocitos. Por ejemplo, los compuestos pueden provocar linfopenia resultante de una redistribución de linfocitos desde la circulación al tejido linfático secundario, que es preferiblemente reversible, sin provocar una inmunosupresión generalizada.

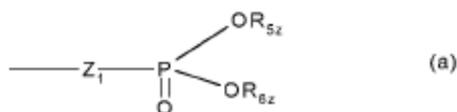
30 Adecuadamente, las células naïve son secuestradas y las células T CD4 y CD8 y las células B de la sangre son estimuladas para migrar hacia los ganglios linfáticos (LN) y los parches de Peyer (PP).

Los moduladores o agonistas del receptor S1P son por lo general análogos de esfingosina, tales como derivados de 2-aminopropano-1,3-diol o 2-amino-propanol sustituidos en 2.

35 En una realización de la invención, el modulador o agonista del receptor S1P es un compuesto que comprende un grupo de fórmula X



en el que Z es H, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, fenilo sustituido por OH, alquilo C₁₋₆ sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo y fenilo sustituido por OH, o CH₂-R_{4z} en el que R_{4z} es OH, aciloxi o un residuo de fórmula (a)



40 en el que Z₁ es un enlace directo u O, preferiblemente O;

cada uno de R_{5z} y R_{6z}, independientemente, es H, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno;

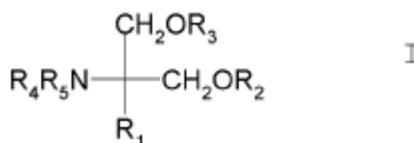
45 R_{1z} es OH, aciloxi o un residuo de fórmula (a); y cada uno de R_{2z} y R_{3z} independientemente, es H, alquilo C₁₋₄ o acilo.

El grupo de fórmula X es un grupo funcional que está unido como un grupo terminal a una unidad estructural que puede ser hidrófilo o lipófilo y comprende uno o más residuos alifáticos, alicíclicos, aromáticos y/o heterocíclicos. La molécula resultante funciona como un modulador/agonista en uno o más receptores de esfingosina-1-fosfato.

Adecuadamente, al menos uno de Z y R_{1z} es o comprende un residuo de fórmula (a).

5 Los ejemplos de agonistas o moduladores del receptor S1P apropiados incluyen:

(i) Compuestos como se describen en EP627406A1, por ejemplo, un compuesto de fórmula I



en el que R₁ es una cadena (C₁₂₋₂₂) lineal o ramificada

10 - que puede tener en la cadena un enlace o un heteroátomo seleccionado de un doble enlace, un triple enlace, O, S, NR₆, en el que R₆ es H, alquilo C₁₋₄, aril-alquilo C₁₋₄, acilo o (alcoxi C₁₋₄)-carbonilo y carbonilo, y/o

- que puede tener como sustituyente alcoxi C₁₋₄, alqueniloxi C₂₋₄, alquiniloxi C₂₋₄, arilalquiloC₁₋₄-oxi, acilo, alquilamino C₁₋₄, alquiltioC₁₋₄, acilamino, (alcoxi C₁₋₄) carbonilo, (alcoxi C₁₋₄)-carbonilamino, aciloxi, (alquilo C₁₋₄) carbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxiamino, hidroxilo o carboxi; o

R₁ es

15 - un fenilalquilo en el que el alquilo es una cadena de carbono (C₆₋₂₀) lineal o ramificada; o

- un fenilalquilo en el que el alquilo es una cadena de carbono (C₁₋₃₀) lineal o ramificada en la que dicho fenilalquilo está sustituido por

- una cadena de carbono (C₆₋₂₀) lineal o ramificada opcionalmente sustituida por halógeno,

- una cadena alcoxi (C₆₋₂₀) lineal o ramificada opcionalmente sustituida por halógeno,

20 - un alqueniloxi (C₆₋₂₀) lineal o ramificado,

- fenil-alcoxi C₁₋₁₄, halofenil-alcoxi C₁₋₄, fenil-alcoxi C₁₋₁₄ -alquilo C₁₋₁₄, fenoxi-alcoxi C₁₋₄ o fenoxi-alquilo C₁₋₄,

- cicloalquilalquilo sustituido con alquilo C₆₋₂₀,

- heteroarilalquilo sustituido con alquilo C₆₋₂₀,

- alquilo C₆₋₂₀ heterocíclico o

25 - alquilo heterocíclico sustituido con alquilo C₂₋₂₀,

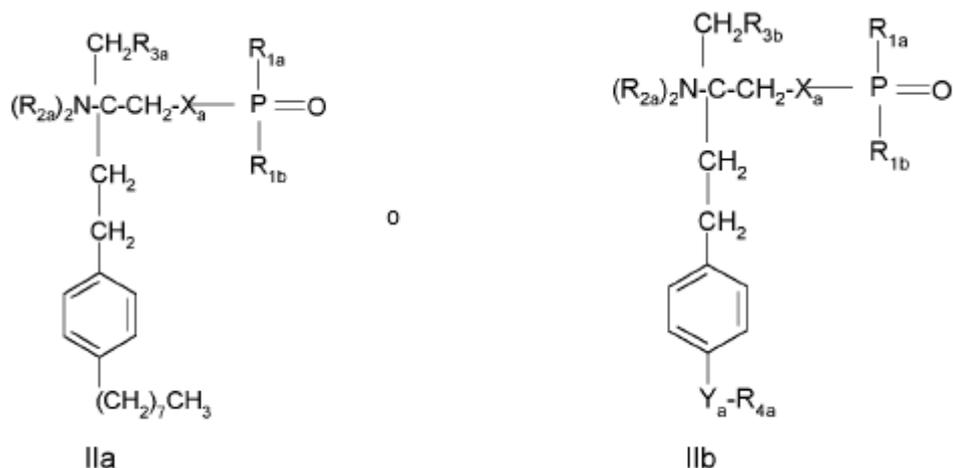
y en el que la unidad estructural alquilo puede tener:

- en la cadena de carbono, un enlace o un heteroátomo seleccionado de un doble enlace, un triple enlace, O, S, sulfinilo, sulfonilo o NR₆, en el que R₆ es como se definió anteriormente, y

30 - como sustituyente alcoxi C₁₋₄, alqueniloxi C₂₋₄, alquiniloxi C₂₋₄, arilalquilo C₁₋₄oxi, acilo, alquilo C₁₋₄-amino, alquiltio C₁₋₄, acilamino, (C₁₋₄-alcoxi) carbonilo, (alcoxi C₁₋₄)carbonilamino, aciloxi, (alquilo C₁₋₄) carbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxi; y

cada uno de R₂, R₃, R₄ y R₅, independientemente, es H, alquilo C₁₋₄ o acilo o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

(ii) Compuestos como se describen en el documento WO02/18395, por ejemplo, un compuesto de fórmula IIa o IIb



en los que X_a es O, S, NR_{1s} o un grupo $-(CH_2)_{n_a}-$, cuyo grupo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 halógenos; n_a es 1 o 2, R_{1s} es H o alquilo (C_{1-4}), alquilo que no está sustituido o está sustituido con halógeno; R_{1a} es H, OH, alquilo (C_{1-4}) u O-alquilo (C_{1-4}) en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 halógenos; R_{1b} es H, OH o alquilo (C_{1-4}), en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con halógeno; cada R_{2a} se selecciona independientemente de H o alquilo (C_{1-4}), alquilo que no está sustituido o está sustituido con halógeno; R_{3a} es H, OH, halógeno u O-alquilo (C_{1-4}) en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con halógeno; y R_{3b} es H, OH, halógeno, alquilo (C_{1-4}) en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, o el O-alquilo (C_{1-4}) en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con halógeno; Y_a es $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-C(=NOH)-$, O S, y R_{4a} es alquilo (C_{4-14}) o alqueno (C_{4-14});

o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cuando los compuestos de fórmulas I o Ila o I Ib tienen uno o más centros asimétricos en la molécula, la presente invención se debe entender como que abarca los diversos isómeros ópticos, así como los racematos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos se abarcan. Los compuestos de fórmula Ila o I Ib, cuando el átomo de carbono que lleva el grupo amino es asimétrico, tienen preferiblemente la configuración R en este átomo de carbono.

Los compuestos de fórmulas I, Ila o I Ib pueden existir en forma libre o de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas I, Ila o I Ib incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato y sulfato, sales con ácidos orgánicos, tales como acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metanosulfonato y sales de benzenosulfonato, o, cuando sea apropiado, sales con metales tales como sodio, potasio, calcio y aluminio, sales con aminas, tales como trietilamina y sales con aminoácidos dibásicos, tales como lisina. Los compuestos y sales de la combinación de la presente invención abarcan formas de hidrato y solvato.

En las definiciones anteriores:

- acilo puede ser un residuo R_y-CO- en el que R_y es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o fenil-alquilo C_{1-4}
- a menos que se indique lo contrario, alquilo, alcoxi, alqueno o alquino pueden ser lineales o ramificados;
- arilo puede ser fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo;
- "grupo heterocíclico" representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de S, O y N. Los ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen los grupos heteroarilo indicados anteriormente, y los compuestos heterocíclicos correspondientes a grupos heteroarilo parcial o completamente hidrogenados, por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo o pirazolidinilo. Los grupos heterocíclicos preferidos son grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros y el grupo heterocíclico más preferido es un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo o piperidinilo.

Cuando la cadena de carbono como R_1 está sustituida en los compuestos de fórmula I, preferiblemente está sustituida con halógeno, nitro, amino, hidroxilo o carboxilo. Cuando la cadena de carbono se interrumpe por un fenileno opcionalmente sustituido, la cadena de carbono preferiblemente no está sustituida. Cuando la unidad estructural fenileno está sustituida, preferiblemente está sustituida con halógeno, nitro, amino, metoxi, hidroxilo o carboxilo.

Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en los que R_1 es alquilo C_{13-20} , opcionalmente sustituido con nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxilo, y, más preferiblemente, aquellos en los que R_1 es fenilalquilo sustituido con una cadena de alquilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con halógeno y la unidad estructural alquilo es un alquilo C_{1-6}

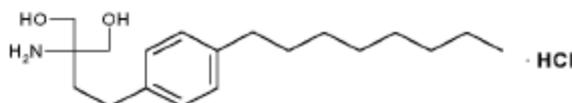
opcionalmente sustituido con hidroxilo. Más preferiblemente, R₁ es fenil-alquilo C₁₋₆ sustituido en el fenilo por una cadena lineal o ramificada, preferiblemente lineal, alquilo C₆₋₁₄. La cadena de alquilo C₆₋₁₄ puede estar en orto, meta o para, preferiblemente en para.

Preferiblemente, cada uno de R₂ a R₅ es H.

- 5 Un compuesto preferido de fórmula I es 2-amino-2-tetradecil-1,3-propanodiol.

Un agonista del receptor S1P particularmente preferido de fórmula I es FTY720, esto es, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etilo]propano-1,3-diol en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable (en lo que sigue denominado compuesto A), o un profármaco del mismo.

En una realización de la invención, el agonista de fórmula I es el clorhidrato FTY720, como se muestra a continuación:



- 10 Un compuesto preferido de fórmula IIa es el FTY720-fosfato (Compuesto B) (R_{2a} es H, R_{3a} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH).

Un compuesto preferido de fórmula IIb es el compuesto C-fosfato (R_{2a} es H, R_{3b} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH, Y_a es O y R_{4a} es heptilo).

- 15 En una realización adicional de la invención, un modulador o agonista del receptor S1P para su uso en el régimen de dosificación de la invención también puede ser selectivo para el receptor S1P₁. Por ejemplo, un compuesto que posee selectividad para el receptor S1P₁ sobre el receptor S1P₃ de al menos 20 veces, por ejemplo, 100, 500, 1000 o 2000 veces, medida por la proporción de EC₅₀ para el receptor S1P₁ a la EC₅₀ para el receptor S1P₃ medida mediante un ensayo de unión a ³⁵S-GTP_γS, y en el que dicho compuesto tiene una EC₅₀ para unirse al receptor S1P1 de 100 nM o menos según lo evaluado por el ensayo de unión a ³⁵S-GTP_γS.
- 20

El ensayo de unión a ³⁵S-GTP_γS se describe en el documento WO03/097028 y sigue el siguiente protocolo:

Los experimentos de unión a GTP_γS se realizan como se describe por DS. Im et al., Mol. Pharmacol. 2000; 57:753. La unión de GTP_γS mediada por ligando a proteínas G se mide en solución reguladora de unión a GTP (en mM: 50 HEPES, 100 NaCl, 10 MgCl₂, pH 7.5) usando 25 μg de una preparación de membrana de células HEK293 transfectadas transitoriamente. Se agrega ligando a las membranas en presencia de GDP 10 μM y 0.1 μM [³⁵S]GTP_γS (1200 Ci/mmol) y se incuba a 30 °C, durante 30 min. La GTP_γS unida se separa del no unido usando la cosechadora Brandel (Gaithersburg, MD) y se cuenta con un contador de centelleo líquido.

25

Régimen de dosificación

- 30 Como se indicó anteriormente, la presente invención proporciona un nuevo régimen de dosificación que está adaptado para minimizar los efectos cronotrópicos negativos y/o los efectos de bloqueo AV posiblemente asociados con la terapia modulador o agonista del receptor S1P.

Los efectos cardíacos incluyen bloqueos AV, que incluyen bloqueos AV de primer grado (por ejemplo, intervalos PR superiores a 0.2 segundos) y bloqueos AV de segundo grado por ejemplo, bloqueos AV de primer grado. Los efectos cardíacos incluyen pausas cardíacas, por ejemplo, el corazón hace una pausa mayor de 2 segundos.

- 35 Según la invención, se proporciona el uso de un modulador o agonista del receptor S1P en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, por lo que la enfermedad autoinmune se selecciona de la lista que consiste en esclerosis múltiple, polimiositis, nefritis lúpica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis, en el que antes de comenzar la administración del modulador o agonista del receptor S1P a la dosis terapéutica diaria estándar, dicho modulador o agonista del receptor S1P se administra a una dosis diaria que es inferior a la dosis terapéutica diaria estándar durante un período inicial de tratamiento, y en el que la dosis inicial más alta es entre 0.01 mg y 0.30 mg. Posteriormente, el tratamiento se continúa preferiblemente con la dosis diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P.
- 40

- Preferiblemente, durante el período inicial de tratamiento, el medicamento se administra en un régimen de dosificación de modo que la disminución diaria de la frecuencia cardíaca (por ejemplo, la frecuencia cardíaca diaria promedio o mínima) sea aceptable o clínicamente no significativa, o que el ritmo sinusal del paciente sea normal. Por ejemplo, la disminución diaria de la frecuencia cardíaca (por ejemplo, la frecuencia cardíaca diaria promedio o mínima) puede ser menor que aproximadamente 4bpm, por ejemplo, menor que aproximadamente 3 bpm o menor que aproximadamente 2bpm.
- 45

El término "ritmo sinusal normal" se refiere al ritmo sinusal del paciente cuando no se somete a tratamiento. La evaluación del ritmo sinusal normal está dentro de la capacidad de un médico. Un ritmo sinusal normal generalmente dará lugar a una frecuencia cardíaca en el intervalo de 60-100 bpm.

5 Durante el período inicial de tratamiento, la dosificación es inferior a la dosis diaria estándar y la dosificación se aumenta, opcionalmente por etapas, o solo una vez, hasta que se alcanza la dosis diaria estándar. Posteriormente, el tratamiento se continúa preferiblemente con la dosis diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P.

Según la invención, el "período inicial de tratamiento" se refiere al período durante el cual el modulador o agonista del receptor S1P se administra a una dosis inferior a la dosis diaria estándar. Preferiblemente, el "período inicial de tratamiento" comienza con la primera administración del modulador o agonista del receptor S1P.

10 La duración del período inicial de tratamiento puede variar. En una realización, el período inicial de tratamiento es de hasta 10 días, por ejemplo, aproximadamente una semana. En una realización adicional, el período inicial de tratamiento es de 5 a 14 días, por ejemplo, 4 a 12 días. En una realización adicional, el período inicial de tratamiento es de 7 a 10 días. En otra realización más, el período inicial de tratamiento es de 4 a 7 días. En realizaciones adicionales, el período inicial de tratamiento se selecciona de 10 días, o 9 días, o 8 días, o 7 días, o 6 días, o 5 días,
15 o 4 días.

Como se definió anteriormente en este documento, la dosis diaria estándar (también llamada dosificación diaria estándar) se refiere a la dosis de mantenimiento diaria requerida del fármaco que se administra a los pacientes para tratar o prevenir la enfermedad que se va a tratar o prevenir. Adecuadamente, la dosis diaria estándar corresponde a la dosis terapéuticamente eficaz.

20 La dosis terapéuticamente eficaz (también llamada dosificación terapéutica) se refiere a la dosis del modulador o agonista del receptor S1P que es necesaria para tratar eficazmente la enfermedad o afección prevista (esto es, para que el sujeto muestre signos o síntomas reducidos de rebote de la enfermedad que se va a tratar o prevenir, y preferiblemente sin signos ni síntomas en absoluto).

25 Durante el período inicial de tratamiento, el modulador o agonista del receptor S1P se puede administrar a una dosis, por ejemplo, hasta 10 veces menos, por ejemplo, hasta 8 veces menos, por ejemplo, hasta 4 veces menos, que la dosis de mantenimiento diaria estándar, por ejemplo, que la dosis terapéutica.

30 En una realización preferida, se proporciona el uso de un modulador o agonista del receptor S1P en la fabricación de un medicamento, mediante el cual dicho medicamento se administra de tal manera que durante el período inicial de tratamiento (por ejemplo, los primeros 10 días de tratamiento, por ejemplo, la primera semana de tratamiento, o los primeros 5 a 14 días de tratamiento, los primeros 4 a 12 días de tratamiento, o los primeros 7 a 10 días de tratamiento, o los primeros 10, 9, 8, 7, 6, 5 o 4 días de tratamiento), la dosis de dicho modulador o agonista del receptor S1P se administra a una dosis de hasta 10 veces menos, por ejemplo, hasta 5 veces menor que la dosis diaria estándar, por ejemplo, la dosis terapéutica. Opcionalmente, la dosis se eleva gradualmente hasta la dosis diaria estándar, por ejemplo, la dosis terapéutica, durante el período inicial de tratamiento como se define en este documento
35 anteriormente.

Los medicamentos comprenden medicamentos para pacientes que padecen enfermedades autoinmunes, seleccionados de la lista que consiste en esclerosis múltiple, polimiositis, nefritis lúpica, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales o psoriasis. En una realización de la invención, los medicamentos son medicamentos para pacientes que padecen esclerosis múltiple, por ejemplo, esclerosis múltiple remitente recurrente (RRMS) o esclerosis múltiple progresiva primaria (PPMS), por ejemplo, para pacientes que padecen RRMS.

40 El régimen de dosificación de la presente invención es particularmente útil para el tratamiento de pacientes con riesgo de efectos secundarios cardíacos, por ejemplo, pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca, arritmias, pacientes con bloqueos auriculoventriculares de alto grado o síndrome del seno enfermo, pacientes con un antecedente de episodios sincopales, o pacientes que requieren o bajo betabloqueantes, o pacientes que requieren o bajo tratamiento antiarrítmico, tal como pacientes bajo tratamiento con fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) o Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol).

45 Para el compuesto A (o B), un ejemplo de dosis diaria estándar puede ser una dosis diaria de hasta 5 mg, por ejemplo, la dosificación puede estar entre 0.5 y 5 mg, por ejemplo, entre 0.5 y 2 mg. En una realización específica, la dosis diaria estándar es de aproximadamente 1.25 mg. En otra realización, la dosis diaria estándar es de aproximadamente
50 0.5 mg.

Preferiblemente, la dosificación del modulador o agonista del receptor S1P durante el período inicial de tratamiento se aumenta paso a paso en aumentos definidos hasta la dosis diaria estándar del modulador o agonista del receptor S1P. Preferiblemente, la dosificación de dicho modulador o agonista del receptor S1P durante el período inicial de tratamiento como se definió anteriormente en este documento, por ejemplo, durante los primeros 10 días, por ejemplo,
55 1 a 9 días, por ejemplo, la primera semana de tratamiento aumenta en aumentos de aproximadamente 1.5- a aproximadamente 3.5 veces, por ejemplo desde 2 a 3 veces, por ejemplo 2 veces, por ejemplo aproximadamente 1.5 veces.

- Por ejemplo, durante el período inicial, la dosis puede ser aproximadamente 10 veces menos, o aproximadamente 8 veces menos, o aproximadamente 5 veces menos, o aproximadamente 3 veces menos, aproximadamente 2 veces menos o aproximadamente 1.5 veces menor que la dosis diaria estándar, por ejemplo, que la dosis terapéutica. Adecuadamente, la dosis inicial administrada durante el período inicial de tratamiento es aproximadamente 10 veces menor que la dosis diaria estándar, por ejemplo, que la dosis terapéutica, y luego se aumenta en aumentos a una dosis diaria que es aproximadamente 5 veces menor que la dosis diaria estándar y luego aproximadamente 2.5 veces menor que la dosis diaria estándar. Posteriormente, el tratamiento se inicia con la dosis diaria estándar.
- En otra realización de la invención, la dosis inicial administrada durante el período inicial de tratamiento como se definió anteriormente en este documento es aproximadamente 4 veces menor que la dosis diaria estándar, por ejemplo, que la dosis terapéutica, y luego se aumenta en aumentos a una dosis diaria que es aproximadamente 2 veces menor que la dosis diaria estándar. Posteriormente, el tratamiento se inicia con la dosis diaria estándar.
- Se puede administrar la misma dosis durante los primeros 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 días de tratamiento antes de aumentar la dosis la dosis, preferiblemente durante los primeros 2 a 4 días de tratamiento. Adecuadamente, cada aumento de dosis incremental posterior se administra durante 1, 2, 3, 4 o 5 días. En una realización particular, cada aumento de dosis incremental posterior se administra durante 2 o 3 días.
- Durante el período inicial de tratamiento, esto es, antes de administrar la dosis diaria estándar, se puede administrar la misma dosis inicial durante los primeros 1 a 7 días, por ejemplo, durante 2 a 5 días, por ejemplo, los primeros 2 días, antes de que la dosis aumente aún más, por ejemplo, hasta la dosis diaria estándar en uno o más aumentos.
- Uno o más aumentos de dosis, por ejemplo, hasta 10 aumentos de dosis, por ejemplo, hasta 8 aumentos de dosis, por ejemplo, hasta 6 aumentos de dosis, por ejemplo, hasta 5 aumentos de dosis, hasta 4 aumentos de dosis, hasta 3 aumentos de dosis, se pueden realizar hasta que la dosis diaria estándar se administre. Por ejemplo, 1 a 10, por ejemplo, 1 a 8, por ejemplo, 1 a 3, por ejemplo, 2 a 8, por ejemplo, 3 a 6 aumentos de dosis se pueden administrar.
- En una realización, la dosis diaria se rige por una serie de Fibonacci, esto es, la dosificación administrada en un día específico es la suma de las dosificaciones en los dos días anteriores. En un aspecto de esta realización, se permite alguna variación en este esquema. Por ejemplo, la dosis en un día determinado puede ser la suma de las dosis en los dos días anteriores $\pm 40\%$, por ejemplo $\pm 30\%$, por ejemplo $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$.
- Por ejemplo, el primer aumento de dosis puede ocurrir del día 2 al día 5, por ejemplo, día 2 al día 4, por ejemplo, día 2, día 3, día 4 o día 5, después de la primera administración. El segundo aumento de la dosis, si corresponde, puede ocurrir en los días 4 a 10, por ejemplo, días 4 a 6, por ejemplo, día 5, después de la primera administración. El tercer aumento de la dosis, si corresponde, puede ocurrir en los días 6 a 10, por ejemplo, día 6 o 7, después de la primera administración.
- En una realización de la invención, solo se producen uno o dos aumentos de dosificación antes de la dosis diaria estándar, por ejemplo, se administra la dosis terapéutica.
- En una realización particular, el agonista del receptor S1P es el compuesto A o el compuesto B, por ejemplo, FTY720, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, la sal clorhidrato de FTY720.
- Según la invención, la dosis inicial más alta del modulador o agonista del receptor S1P (por ejemplo, compuesto A, compuesto B o una sal del mismo) está en entre 0.01 mg y 0.30 mg, por ejemplo, entre 0.125 y 0.25mg, preferiblemente 0.125mg o 0.1mg.
- Un intervalo de dosificación particularmente preferido del modulador o agonista del receptor S1P (por ejemplo, compuesto A, compuesto B o una sal del mismo, por ejemplo, la sal de clorhidrato de FTY720) durante el período inicial de tratamiento como se definió anteriormente en este documento es, por ejemplo, 0.125-1.25 mg, o 0.1-0.5 mg, o 0.125-0.5 mg, o 0.25-0.5 mg.
- Por ejemplo, puede ser un régimen de 0.125 mg/0.25 mg/0.5 mg, respectivamente, durante el período inicial de, por ejemplo, hasta los primeros 10 días. Posteriormente, el tratamiento continúa con la dosis diaria estándar, por ejemplo, una dosis de 1.25 mg. Este régimen está especialmente adaptado para el compuesto A.
- Como alternativa, puede ser un régimen que comprende una dosis diaria inicial de 0.125 mg que posteriormente se aumenta a una dosis diaria de 0.25 mg durante el período inicial de tratamiento. Posteriormente, el tratamiento continúa con la dosis diaria estándar, por ejemplo, 0.5mg. De nuevo, este régimen está particularmente adaptado para el compuesto A.
- En una serie de realizaciones específicas adicionales, la presente invención también proporciona:
- 1.1 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P, por ejemplo, compuesto A, o B, o una sal o profármaco del mismo, preferiblemente el compuesto A, una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, mediante el cual dicho medicamento se administra a una dosis menor que la dosis estándar, por ejemplo, hasta 10 veces menos, por ejemplo, 4 veces menor que la dosis diaria estándar, durante el período inicial, por ejemplo, durante

los primeros 10 días de tratamiento o durante la primera semana de tratamiento. Opcionalmente, luego la dosis se aumenta gradualmente hasta la dosis diaria estándar, por ejemplo, la dosis terapéutica de dicho agonista del receptor S1P.

5 Durante el período inicial de tratamiento, por ejemplo, los 10 días iniciales, por ejemplo, 9 días, por ejemplo, a la primera semana de tratamiento, la dosis diaria del modulador o agonista del receptor S1P es inferior a la dosis estándar, y se aumenta gradualmente hasta 6 veces, por ejemplo, tres veces, por ejemplo, dos veces, hasta la dosis diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P y, a continuación, el tratamiento continúa con la dosis diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P.

10 1.2 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P, por ejemplo, compuesto A, o B, o una sal o profármaco del mismo, preferiblemente el compuesto A, una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, mediante el cual dicho medicamento se administra de tal manera que durante el período inicial de tratamiento, por ejemplo, los primeros 10 días de tratamiento, por ejemplo, la primera semana inicial de tratamiento, la dosis de dicho modulador o agonista del receptor S1P es 10; 5; y 2-3 veces menor que la dosis diaria estándar, respectivamente, y a continuación el tratamiento continúa con la dosis diaria estándar del modulador o agonista del receptor S1P.

15 1.3 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P, por ejemplo, compuesto A, o B, o una sal o profármaco del mismo, preferiblemente el compuesto A, una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, mediante el cual dicho medicamento se administra de tal manera que durante el período inicial de tratamiento, por ejemplo, los primeros 10 días de tratamiento, por ejemplo, la primera semana inicial de tratamiento, la dosis de dicho modulador o agonista del receptor S1P es 4; y 2 veces menor que la dosis diaria estándar, respectivamente, y a continuación el tratamiento continúa con la dosis diaria estándar del modulador o agonista del receptor S1P.

20 1.4 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P, por ejemplo, compuesto A, o B, o una sal o profármaco del mismo, preferiblemente el compuesto A, una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, mediante el cual dicho medicamento se administra de tal manera que durante el período inicial de tratamiento, por ejemplo, los primeros 10 días de tratamiento, por ejemplo, la primera semana inicial de tratamiento, la dosis de dicho modulador o agonista del receptor S1P aumenta de una dosis inicial que es 10 veces menor que la dosis diaria estándar a una dosis que es 1.5-3 o 2-3 veces menor que la dosis diaria estándar, y a continuación el tratamiento continúa con la dosis diaria estándar del modulador o agonista del receptor S1P.

25 1.5 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P, por ejemplo, compuesto A, B, o una sal o profármaco del mismo, preferiblemente el compuesto A, o una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, por lo que dicho medicamento se administra de tal manera que durante los 2 a 4 días iniciales del tratamiento la dosis de dicho modulador o agonista del receptor S1P no es más de 1/10, o no más de 1/4, de la dosis diaria estándar del modulador o agonista del receptor S1P.

30 1.6 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P, por ejemplo, compuesto A, B, o una sal o profármaco del mismo, preferiblemente el compuesto A, o una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, mediante el cual dicho medicamento se administra de tal manera que durante los 2 a 4 días iniciales del tratamiento la dosis de dicho modulador o agonista del receptor S1P no es más del 10% o no más del 25% de la dosis diaria estándar del modulador o agonista del receptor S1P.

35 1.7 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P, por ejemplo, compuesto A, B, o una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, mediante el cual dicho medicamento se administra de tal manera que durante los primeros 10 días, por ejemplo, 9 días de tratamiento, la dosis de dicho modulador o agonista del receptor S1P es inferior a la dosis diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P y luego la dosis se eleva para que la dosis diaria estándar se administre después de varios aumentos de dosis, hasta 10, por ejemplo, hasta 6, por ejemplo, dos o tres dosis aumentan, y a continuación el tratamiento continúa con la dosis diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P.

40 1.8 Uso como se define en 1.1 a 1.7, en el que el período inicial de tratamiento es de hasta 10 días, por ejemplo, hasta 8 días, por ejemplo, una semana.

1.9 El uso como se define en 1.1 a 1.8 en el que el medicamento se administra a un paciente con riesgo de insuficiencia cardíaca.

45 1.10 El uso como se define en 1.1 a 1.8 en el que el medicamento se administra a un paciente con riesgo de bloqueo AV.

1.11 El uso como se define en 1.1 a 1.8 en el que el medicamento se administra a un paciente que experimenta síntomas que incluyen mareos, fatiga, palpitaciones.

1.12 El uso como se define en 1.1 a 1.8 en el que el medicamento se administra a un paciente con bloqueos auriculoventriculares de alto grado o síndrome del seno enfermo.

1.13 El uso como se define en 1.1 a 1.8 en el que el medicamento se administra a un paciente con arritmias, por ejemplo, que requieren o están en tratamiento con fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) o Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol).

5 1.14 El uso como se define en 1.1 a 1.8 en el que el medicamento se administra a un paciente que requiere o está bajo terapia con betabloqueantes.

10 1.15 El uso como se define en 1.1 a 1.14 en el que el medicamento se administra a un paciente, por ejemplo, un paciente que padece esclerosis múltiple, en el que la administración de dicho modulador o agonista del receptor S1P, por ejemplo, el compuesto A, o B, o una sal o profármaco del mismo, preferiblemente el compuesto A, una sal o profármaco del mismo, ha sido descontinuado durante más de 10 días, por ejemplo, más de 12 días, por ejemplo, Más de 14 días.

15 1.16 El uso de FTY720, una sal o profármaco del mismo en la fabricación de un medicamento, mediante el cual dicho medicamento se administra, después de un régimen inicial como se definió anteriormente en este documento, a una dosis diaria de aproximadamente 1.25 mg, o aproximadamente 0.5 mg o menos como se define anteriormente en este documento.

15 1.17 Uso como se define en 1.1 a 1.16, para tratar la esclerosis múltiple, por ejemplo, RRMS.

20 1.18 Uso de FTY720 (Compuesto A), compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes seleccionadas de la lista que consiste en esclerosis múltiple, polimiositis, nefritis lúpica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis, en el que, antes de comenzar la administración de FTY720, compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a la dosis diaria estándar, el FTY720, compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra diariamente dosificación que es inferior a la dosis diaria estándar durante un período inicial de tratamiento como se define anteriormente en este documento (por ejemplo, hasta 10 días), y en el que la dosificación inicial más alta está entre 0.01 mg y 0.30 mg.

25 1.19 El uso como se define en 1.18 en el que la dosis diaria estándar es de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1.25 mg.

1.20 El uso como se define en 1.19 en el que se administra una dosis diaria inicial de 0.125 mg que posteriormente se aumenta a 0.25 mg y luego se aumenta además a 0.5 mg durante el período inicial de tratamiento, y a continuación el tratamiento continúa con la dosis diaria estándar, por ejemplo, 1.25 mg.

30 1.21 El uso como se define en 1.19 en el que se administra una dosis diaria inicial de 0.125 mg que posteriormente se aumenta a 0.25 mg durante el período inicial de tratamiento y a continuación el tratamiento continúa con la dosis diaria estándar, por ejemplo, 0.5 mg.

En otra realización más de la invención, se proporciona

35 2.0 Un modulador o agonista del receptor S1P para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune seleccionada de la lista que consiste en esclerosis múltiple, polimiositis, nefritis lúpica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis, por ejemplo, esclerosis múltiple, por ejemplo, RRMS, en el que antes de comenzar la administración del modulador o agonista del receptor S1P a la dosis terapéutica diaria estándar, dicho modulador o agonista del receptor S1P se administra a una dosis diaria que es inferior a la dosis terapéutica diaria estándar durante un período inicial de tratamiento, y en el que la dosis inicial más alta está entre 0.01 mg y 0.30 mg.

40 El régimen de modulador o agonista del receptor S1P que se administra al sujeto según la invención se puede administrar durante el comienzo de la terapia de la enfermedad, por ejemplo, durante los primeros 10 días, o después de una interrupción de la terapia de modulador o agonista del receptor S1P, por ejemplo, una interrupción de más de 10 días, más de 12 días, por ejemplo, más de 14 días.

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una dosis diaria del modulador o agonista del receptor S1P, por ejemplo, compuesto A (o B), o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de clorhidrato, seleccionada entre cualquiera de los siguientes:

50 aproximadamente 1.25 mg o menos, por ejemplo, es desde aproximadamente 1.25 mg a aproximadamente 0.01 mg, por ejemplo, es 1.25 mg, por ejemplo, 1.20 mg, por ejemplo, 1.15 mg, por ejemplo, 1.10 mg, por ejemplo, 1.05 mg, por ejemplo, 1.00 mg, por ejemplo, 0.95 mg, por ejemplo, 0.90 mg, por ejemplo, 0.85 mg, por ejemplo, 0.80 mg, por ejemplo, 0.75 mg, por ejemplo, 0.70 mg, por ejemplo, 0.65 mg, por ejemplo, 0.60 mg, por ejemplo, 0.55 mg, por ejemplo, 0.50 mg, por ejemplo, 0.45 mg, por ejemplo, 0.40 mg, por ejemplo, 0.35 mg, por ejemplo, 0.30 mg, por ejemplo, 0.25 mg, por ejemplo, 0.20 mg, por ejemplo, 0.15 mg, por ejemplo, 0.125 mg, por ejemplo, 0.12 mg, por ejemplo, 0.115 mg, por ejemplo, 0.11 mg, por ejemplo, 105 mg, por ejemplo, 0.1 mg, por ejemplo, 0.055 mg, por ejemplo, 0.05 mg, por ejemplo, 0.045 mg, por ejemplo, 0.04 mg, por ejemplo, 0.035 mg, por ejemplo, 0.03 mg, por ejemplo, 0.025 mg, por ejemplo, 0.02 mg, por ejemplo, 0.01 mg.

Preferiblemente, la dosis diaria del compuesto, por ejemplo, FTY720 o FTY720 fosfato, es 0.5mg.

Por lo tanto, la presente invención incluye, en un aspecto adicional, las dosis diarias mencionadas anteriormente de FTY720, FTY720 fosfato o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de clorhidrato, de los mismos. En particular, la invención se refiere a las dosis diarias mencionadas anteriormente de FTY720 fosfato o la sal de clorhidrato de FTY720.

En una realización específica, la dosis diaria de FTY720, FTY720 fosfato o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de clorhidrato es de aproximadamente 0.5 mg, o aproximadamente 0.25 mg, o aproximadamente 0.125 mg, o aproximadamente 0.1 mg. En otra realización, la dosis diaria de FTY720 fosfato o la sal de clorhidrato de FTY720 es aproximadamente 0.5 mg, o aproximadamente 0.25 mg, o aproximadamente 0.125 mg, o aproximadamente 0.1 mg.

La utilidad de un régimen de dosificación de modulador o agonista del receptor S1P en el tratamiento de enfermedades y afecciones como se especificó anteriormente en este documento se puede demostrar en pruebas clínicas o animales estándar, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en lo que sigue.

Breve descripción de la figura:

La figura 1 muestra la frecuencia cardíaca media diaria (+/- error estándar) diaria en los días 1 a 9 para los grupos de régimen de tratamiento descritos en el ejemplo a continuación. El eje x muestra los días de estudio y el eje Y muestra la frecuencia cardíaca media diaria (+/- SE) promedio (latidos por minuto (BPM)).

Ejemplo:

Se realizó un estudio clínico de centro único, doble ciego, controlado con placebo, titulación de dosis, una vez al día, dosis múltiples orales, en sujetos sanos para evaluar el efecto de un régimen de dosificación de FTY720 según la presente invención.

Un total de 36 sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos.

Cada sujeto participó en un período de selección de 21 días como máximo, un período de referencia (Día -1), un período de administración de dosis de 9 días y evaluaciones de finalización del estudio clínico en el día 10. Los sujetos fueron asignados a uno de los tres grupos (grupo de régimen de titulación de dosis, grupo de control con placebo o grupo de control activo) y recibió la dosis una vez al día de forma doble ciega (Tabla 1).

En el grupo de titulación de dosis, se aumentan las dosis diarias del compuesto A (FTY720), comenzando con 0.125 mg o.d. y terminando con la dosis terapéutica máxima de 1.25 mg o.d., se administraron los días 1 a 9 del estudio según el programa que se muestra en la tabla 1 a continuación. El grupo de control con placebo recibió placebo durante la duración del estudio y el grupo de control activo recibió una dosis diaria de 1.25 mg de FTY720 en los días 1 a 9.

Tabla 1

Grupo estudio/Número de sujetos	de de	Referencia	Periodo de administración								
			Día -1	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
Grupo de régimen de titulación de dosis/N = 15		Placebo	0.125 mg	0.125 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.25 mg	0.5 mg	0.5 mg	1.25 mg	1.25 mg
Grupo de control de placebo/N = 9		Placebo	Placebo, una vez al día durante 9 días								
Grupo de control activo/N = 12		Placebo	1.25 mg, una vez al día durante 9 días								

En el día 1 (línea de base), los sujetos se someterán a evaluaciones de línea de base que incluyen monitoreo holter de 24 horas y evaluaciones de telemetría.

Las evaluaciones farmacodinámicas y de seguridad se realizan hasta 24 horas después de la última dosis. La frecuencia cardíaca se controla por telemetría desde el día 1 hasta el día 10, 24 horas después de la última dosis. El ritmo cardíaco se evalúa a través de un monitoreo continuo de 24 horas en el día 1, día 1 y día 9. Para cada dosificación para cada sujeto, el fármaco se administra lo más cerca posible del tiempo administrado en el día 1. Las evaluaciones

- de seguridad incluyen exámenes físicos, signos vitales y mediciones corporales, evaluaciones de ECG de 12 derivaciones, evaluaciones estándar de laboratorio clínico, hematología, química sanguínea, análisis de orina, eventos adversos y monitoreo de eventos adversos graves. La presión arterial sistólica y diastólica y el pulso se miden después de que el sujeto haya descansado tranquilamente en posición sentada durante al menos 3 minutos. La presión arterial se mide en el mismo brazo en cada ocasión. Los ECG estándar de 12 derivaciones se registran en el cribado, la línea de base, 4 horas después de la dosis el día 1 y el día 8, y al finalizar el estudio. Las variables registradas son: fecha y hora del ECG, frecuencia cardíaca, intervalo PR, intervalo QT (sin corregir), QTcB, duración del QRS. La interpretación general se recopila con una declaración Sí/No para confirmar si hay alguna anomalía clínicamente relevante, que se debe especificar más a fondo.
- Los sujetos permanecen en telemetría continua, comenzando antes del desayuno en el día 1 y continuando durante todo el período de administración hasta el día 10 (24 horas después de la última dosis). Durante este período de diez días de recolección continua de frecuencia cardíaca para cada sujeto, se obtiene un valor de frecuencia cardíaca por minuto ("frecuencia cardíaca por unidad de minuto"), que representa el valor promedio de la frecuencia cardíaca durante ese minuto. La base de datos de frecuencia cardíaca para cada sujeto contiene aproximadamente 14,400 puntos de datos (10 días x 24 h x 60 min).
- Los datos continuos de Holter-ECG de 24 horas se capturan a través de un monitor Holter digital (12 derivaciones, en los días -1, 1, 6 y 8), y se transfieren para su interpretación e informes. La monitorización de Holter comienza aproximadamente a las 7:00 y el tiempo de administración de la dosis se considera como el tiempo "0 horas". Los "cortes" de Holter se derivan del conjunto de datos a intervalos de 1 hora a partir del día 1 y continúan durante 24 horas o hasta el final del conjunto de datos de monitoreo de Holter limpio.
- Intervalos de conducción cardíaca: la monitorización de la arritmia incluye la frecuencia y la duración de las pausas sinusales (> 2 segundos y > 3 segundos) y los bloqueos auriculoventriculares. También se registran la frecuencia y la duración de la ectopia auricular y ventricular y el ritmo sinusal. El efecto cronotrópico diario se define como la disminución porcentual de la HR_{min} (frecuencia cardíaca mínima) entre dos días consecutivos. Se calcula los días 1 a 9.
- Resultados:
- Los resultados se muestran en la figura 1. En el grupo placebo, la frecuencia cardíaca promedio diaria varía en aproximadamente 5 BPM (latidos por minuto) durante el transcurso del estudio con una tendencia a que la frecuencia cardíaca aumente aproximadamente 3-4 BPM desde el día 1 al día 2. El grupo de tratamiento de 1.25 mg de FTY720 manifiesta una disminución significativa en la frecuencia cardíaca de aproximadamente 8 BPM desde el día 1 hasta el día 1 y una disminución adicional en la frecuencia cardíaca de aproximadamente 3 BPM desde el día 1 hasta el día 2. El grupo de titulación FTY720 manifiesta una disminución gradual de la frecuencia cardíaca de aproximadamente 1-2 BPM por día durante el transcurso de ocho días de la titulación de la dosis. El inicio de 1.25 mg de FTY720 en el día 8 no produce una disminución en la frecuencia cardíaca en comparación con los días anteriores.
- Estos resultados indican que el uso de un régimen de titulación de dosis según la invención atenúa el efecto cronotrópico negativo observado en el día 1 del inicio del tratamiento con FTY720. Adicionalmente, se han realizado múltiples análisis para comparar las frecuencias cardíacas mínimas entre los dos grupos de tratamiento con FTY720. Estos análisis muestran que el régimen de titulación de dosis de FTY720 proporciona mejores frecuencias cardíacas mínimas diarias durante el transcurso del estudio.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un modulador o agonista del receptor S1P en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, mediante el cual la enfermedad autoinmune se selecciona de la lista que consiste en esclerosis múltiple, polimiositis, nefritis lúpica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis, en la que antes de comenzar la administración del modulador o agonista del receptor S1P a la dosis terapéutica diaria estándar, dicho modulador o agonista del receptor S1P se administra a una dosis diaria que es inferior a la dosis terapéutica diaria estándar durante un período inicial de tratamiento, y en el que la dosis inicial más alta está entre 0.01 mg y 0.30 mg.
- 10 2. Un modulador o agonista del receptor S1P para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune, mediante el cual la enfermedad autoinmune se selecciona de la lista que consiste en esclerosis múltiple, polimiositis, nefritis lúpica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis, en el que antes de comenzar la administración del modulador o agonista del receptor S1P a la dosis terapéutica diaria estándar, dicho modulador o agonista del receptor S1P se administra a una dosis diaria que es inferior a la dosis terapéutica diaria estándar durante un período inicial de tratamiento, y en el que la dosis inicial más alta está entre 0.01 mg y 0.30 mg.
- 15 3. El uso o producto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el período inicial de tratamiento se selecciona del grupo que consiste en: hasta 10 días y 5 a 14 días.
4. El uso o producto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se administra la misma dosis durante los primeros 2 a 4 días de tratamiento antes de aumentar la dosis.
- 20 5. El uso o producto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se administra la misma dosis durante los primeros 4 días de tratamiento antes de aumentar la dosis.
6. El uso o producto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que durante el período inicial de tratamiento la dosis diaria se aumenta gradualmente hasta 6 veces hasta la dosis terapéutica diaria estándar y, a continuación, el tratamiento continúa con la dosis terapéutica diaria estándar.
- 25 7. El uso o producto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que durante el período inicial de tratamiento solo se produce un aumento de la dosis antes de administrar la dosis terapéutica diaria estándar.
8. El uso o producto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que durante el período inicial de tratamiento la dosis se aumenta solo una vez para alcanzar la dosis terapéutica diaria estándar.
9. El uso o producto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el modulador o agonista del receptor S1P es selectivo para el receptor S1P1.
- 30 10. El uso o producto para su uso según la reivindicación 9, en el que el modulador o agonista del receptor S1P posee una selectividad para el receptor S1P₁ sobre el receptor S1P₃ de al menos 20, 100, 500, 1000 o 2000 veces, medida por la proporción de EC₅₀ para el receptor S1P₁ a la EC₅₀ para el receptor S1P₃ medida mediante un ensayo de unión ³⁵S-GTPγS, y en el que dicho modulador o agonista del receptor S1P tiene una EC₅₀ para unirse al receptor S1P1 de 100 nM o menos según lo evaluado mediante el ensayo de unión ³⁵S-GTPγS.
- 35 11. El uso o producto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la enfermedad es la esclerosis múltiple.

Figura 1

