

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 017 254**

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 22187007 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2025** **EP 4098256**

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:
12.05.2025

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.00%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

SCHMOUDER, ROBERT;

DUMORTIER, THOMAS;

DAVID, OLIVIER y

LOOBY, MICHAEL

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 3 017 254 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 relaciona con un régimen de dosificación de un modulador o agonista del receptor S1P, que seña-
 5 liza como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P1 y que induce un efecto
 cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca. Más específicamente, la presente invención se relaciona con un
 régimen de dosificación para el tratamiento de pacientes que padecen enfermedades autoinmunes seleccionadas
 entre esclerosis múltiple, polimiositis, nefritis lúpica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis
 con dicho modulador o agonista del receptor S1P.

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

Los moduladores o agonistas del receptor S1P son compuestos terapéuticos útiles para el tratamiento de diversas
 15 afecciones en mamíferos, especialmente en seres humanos. Por ejemplo, se ha demostrado la eficacia de los
 moduladores o agonistas del receptor S1P en la prevención del rechazo de trasplantes 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
 20 autoinmunes. En particular, se ha demostrado la eficacia del agonista del receptor S1P FTY720 en el tratamiento de
 la esclerosis múltiple en humanos (como se describe, por ejemplo, en "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, Kappes L. Neurology. 2008 Oct 14;71(16):126 1-7; y "Oral fingolimod (FTY720) for relapsing
 multiple sclerosis". Kappes L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Pelman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G,
 Radue EW; FTY720 D2201 Study Group. N Engl J Med. 2006 Sep 14;355(11):112 4-40.).

La esclerosis múltiple es la principal causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes y el trastorno
 25 desmielinizante más común del sistema nervioso central. Las terapias actualmente disponibles, como el interferón- α
 y el acetato de glatiramer, sólo tienen una eficacia modesta y por lo tanto demuestran sólo efectos marginales sobre
 la progresión de la enfermedad. Además, estos agentes biológicos se administran por vía parenteral y se asocian a
 algunos efectos adversos como, por ejemplo, reacciones localizadas en el lugar de inyección y síntomas piréticos. Por
 30 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, es decir, 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 Schmauder, 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
 35 de FTY720 puede inducir una disminución de la frecuencia cardíaca de aproximadamente 8 latidos/minuto (BPM).

Como consecuencia de este efecto secundario, puede ser necesario iniciar el tratamiento con un modulador o agonista
 de S1P bajo estrecha supervisión médica para comprobar que el ritmo cardíaco se mantiene en un nivel aceptable.
 Esto puede implicar la hospitalización de los 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 por la
 40 administración de moduladores o agonistas del receptor S1P, manteniendo al mismo tiempo la capacidad de
 administrar una dosificación adecuada para tratar o prevenir las enfermedades para las cuales se administra el
 compuesto. Además, es necesario mejorar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Schmouder et al., Multiple Sclerosis 2008, vol. 14, page S177, divulga los resultados de un estudio para evaluar la
 función cardíaca en voluntarios sanos que recibieron dosis más bajas de fingolimod oral (0.5 o 1.25 mg).

45 Graler et al., FASEB Journal, [Online], vol. 18, no. 3, 8 January 2004, divulga que el inmunosupresor FTY720 subregula
 los receptores acoplados a la proteína G de esfingosina 1-fosfato.

Boon et al: "Davidson's Principles & Practice of Medicine", 2006, pages 24-25, generalmente describe cómo se puede
 elegir un régimen de dosificación.

El documento WO2009/115954 divulga un régimen de dosificación para un agonista selectivo del receptor S1Pi,
 50 mediante el cual el agonista selectivo del receptor S1Pi se administra a un sujeto de tal manera que durante la fase
 de tratamiento inicial el agonista selectivo del receptor S1Pi se administra a una dosis que induce la desensibilización
 del corazón, en donde dicha dosis es inferior a la dosis objetivo, y a una frecuencia de dosificación que sostiene la
 desensibilización del corazón, hasta que no se produce ninguna reducción adicional de la frecuencia cardíaca aguda,
 seguido de una titulación ascendente de la dosis a la dosis objetivo del agonista selectivo del receptor S1Pi.

El documento WO2009/151529 divulga compuestos que activan un receptor de esfingosina-1-fosfato del subtipo 1. Ciertos compuestos, por ejemplo, el compuesto 265, activan selectivamente el subtipo 1 del receptor en relación con el subtipo 3 del receptor de esfingosina-1-fosfato.

- 5 El documento WO2009/155475 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de 2-amino-2-[2-(4-C2-20-alkilfenil)etil]propano-1,3-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y su uso para tratar, prevenir o retrasar la progresión de la esclerosis múltiple en un paciente pediátrico o un paciente que padece una afección específica.

Breve divulgación de la invención

- 10 Sorprendentemente, se ha descubierto que administrando el modulador o agonista del receptor S1P que señala como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P1 y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca de acuerdo con un régimen de dosificación específico, es posible reducir los efectos secundarios que pueden estar asociados con la administración de dichos compuestos. Por ejemplo, la administración de dicho agonista o modulador del receptor S1P de acuerdo con 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.

La administración de dicho agonista o modulador del receptor S1P de acuerdo con 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 agonista o modulador del receptor S1P sufran bloqueos auriculoventriculares (AV) o pausa cardíaca.

- 20 Además, el régimen de dosificación específico de la presente invención permite administrar dicho agonista o modulador del receptor S1P a categorías de pacientes para los cuales la proporción riesgo/beneficio podría de otro modo ser menos favorable. Dichos 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 tratamiento con betabloqueantes o antiarrítmicos, como pacientes bajo tratamiento con fármacos antiarrítmicos; o pacientes que han sufrido una interrupción o un descanso del tratamiento 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.

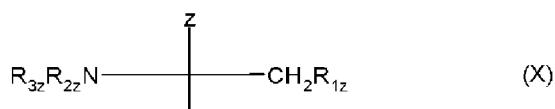
- 30 El régimen de dosificación de la presente invención es un régimen para el inicio de la terapia con un modulador o agonista del receptor S1P, que permite alcanzar el intervalo de dosificación terapéutica diaria estándar del receptor S1P con efectos cronotrópicos negativos mínimos y/o los efectos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

Moduladores o agonistas del receptor S1P

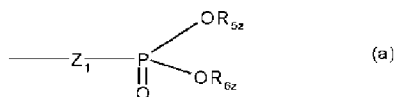
- 35 Los agonistas o moduladores del receptor S1P preferidos son, por ejemplo, compuestos que, además de sus propiedades de enlace a S1P, también tienen propiedades de aceleración retorno de los linfocitos. Por ejemplo, los compuestos pueden provocar linfopenia resultante de una redistribución de linfocitos desde la circulación al tejido linfático secundario, que es preferiblemente reversible, sin evocar una inmunosupresión generalizada. Adecuadamente, las células vírgenes son secuestradas y las células T CD4 y CD8 y las células B de la sangre son estimuladas para migrar a los ganglios linfáticos (LN) y las placas de Peyer (PP).

- 40 Los moduladores o agonistas del receptor S1P son normalmente análogos de la esfingosina, como los derivados del 2-amino-propano-1,3-diol o del 2-amino-propanol sustituidos en la posición 2.

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



- 45 en donde Z es H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino 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 donde R_{4z} es OH, aciloxi o un residuo de fórmula (a)



en donde Z₁ es un enlace directo u O, preferiblemente O;

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

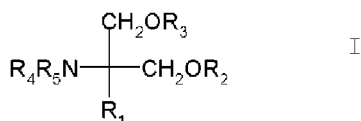
R_{1z} es OH, aciloxi o un residuo de fórmula (a); y cada uno de R_{2z} y R_{3z} independientemente, es H, alquilo C_{1-4} o acilo.

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

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

Ejemplos de agonistas o moduladores del receptor S1P adecuados incluyen:

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



10

en donde R_1 es una cadena lineal o ramificada (C_{12-22})

-que puede tener en la cadena un enlace o un heteroátomo seleccionado entre un doble enlace, un triple enlace, O, S, NR_6 , en donde R_6 es H, alquilo C_{1-4} , arilo-alquilo C_{1-4} , acilo o (alcoxi C_{1-4})carbonilo, y carbonilo, y/o

15

-que puede tener como sustituyente alcoxi C_{1-4} , alqueniloxi C_{2-4} , alquiniloxi C_{2-4} , aril-alquilo C_{1-4} -oxi, acilo, alquilamino C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , acilamino, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilamino, aciloxi, (alquil C_{1-4})carbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxilimino, hidroxilo carboxi; o

R_1 es

-un fenilalquilo en donde alquilo es una cadena de carbono (C_{6-20}) lineal o ramificada; o

20

-un fenilalquilo en donde alquilo es una cadena de carbono (C_{1-30}) lineal o ramificada en donde dicho fenilalquilo está sustituido por

-una cadena de carbono (C_{6-20}) lineal o ramificada opcionalmente sustituida por halógeno,

- una cadena de alcoxi (C_{6-20}) lineal o ramificada opcionalmente sustituida por halógeno,

-un alqueniloxi (C_{6-20}) lineal o ramificado,

-fenil-alcoxi C_{1-14} , halofenil-alcoxi C_{1-4} , fenil-alcoxi C_{1-14} -alquilo C_{1-14} , fenoxi-alcoxi C_{1-4} o fenoxi-alquilo C_{1-4} ,

25

-cicloalquilalquilo sustituido por alquilo C_{6-20} ,

-heteroarilalquilo sustituido por alquilo C_{6-20} ,

- alquilo C_{6-20} heterocíclico o

-alquilo heterocíclico sustituido por alquilo C_{2-20} ,

y en donde la unidad estructural alquilo puede tener:

30

-en la cadena de carbono, un enlace o un heteroátomo seleccionado entre un enlace doble, un enlace triple, O, S, sulfinilo, sulfonilo o NR_6 , en donde R_6 es como se define anteriormente, y

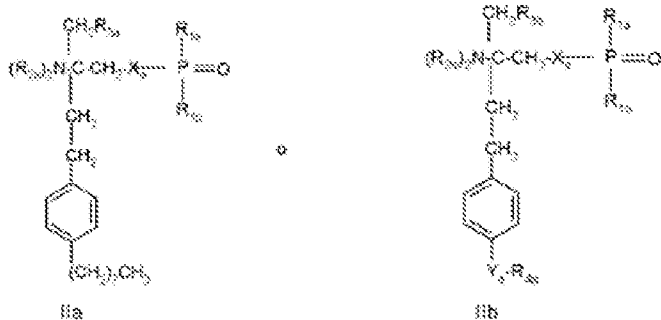
-como sustituyente alcoxi C_{1-4} , alqueniloxi C_{2-4} , alquiniloxi C_{2-4} , aril alquiloxi C_{1-4} , acilo, alquil C_{1-4} amino, alquiltio C_{1-4} , acilamino, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilamino, aciloxi, (alquil C_{1-4})carbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxilo carboxi; y

35

cada uno de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , independientemente, es H, alquilo C_{1-4} o acilo

o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



en donde X_a es O, S, NR_{1s} o un grupo $-(CH_2)_{n_a}-$, cuyo grupo no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 halógenos; n_a es 1 o 2, R_{1s} es H o alquilo(C_{1-4}), cuyo alquilo no está sustituido o está sustituido por halógeno; R_{1a} es H, OH, alquilo(C_{1-4}) o O alquilo(C_{1-4}) en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido por 1 a 3 halógenos; R_{1b} es H, OH o alquilo(C_{1-4}), en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido por halógeno; cada R_{2a} se selecciona independientemente de H o alquilo(C_{1-4}), cuyo alquilo no está sustituido o está sustituido por halógeno; R_{3a} es H, OH, halógeno o O alquilo(C_{1-4}) en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido por halógeno; y R_{3b} es H, OH, halógeno, alquilo(C_{1-4}) en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido por hidroxilo o O alquilo(C_{1-4}) en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido por halógeno; Y_a es $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-C(=NOH)-$, O 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 IIa o IIb tienen uno o más centros asimétricos en la molécula, se entenderá que la presente invención abarca los diversos isómeros ópticos, así como los racematos, diastereoisómeros y mezclas de estos. Los compuestos de fórmula IIa o IIb, 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, IIa o IIb pueden existir en forma libre o de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas I, IIa o IIb 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 bencenosulfonato, 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:

- El acilo puede ser un residuo R_y-CO- en donde 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 de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O y N. Los ejemplos de dichos grupos heterocíclicos incluyen los grupos heteroarilo indicados anteriormente y compuestos heterocíclicos correspondientes a grupos heteroarilo parcialmente 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 sustituido en los compuestos de fórmula I, preferiblemente está sustituido por halógeno, nitro, amino, hidroxilo o carboxi. Cuando la cadena de carbono está interrumpida por un fenileno opcionalmente sustituido, la cadena de carbono está preferiblemente no sustituida. Cuando la unidad estructural fenileno está sustituida, se sustituye preferiblemente por halógeno, nitro, amino, metoxi, hidroxilo o carboxi.

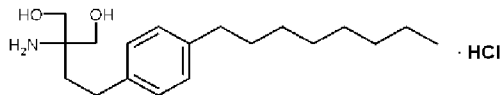
Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en los que R_1 es alquilo C_{13-20} , opcionalmente sustituido por nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxi, y, más preferiblemente, aquellos en donde R_1 es fenilalquilo sustituido por cadena de alquilo C_{6-14} opcionalmente sustituida por halógeno y la unidad estructural alquilo es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por hidroxilo. Más preferiblemente, R_1 es fenil-alquilo C_{1-6} sustituido en el fenilo por una cadena alquilo C_{6-14} lineal o ramificada, preferiblemente lineal. La cadena alquilo C_{6-14} puede estar en orto, meta o para, preferiblemente en para.

Preferiblemente cada uno de R_2 a R_5 es H.

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, es decir, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable (de aquí en adelante denominado Compuesto A), o un profármaco del mismo.

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



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).

El agonista o modulador del receptor S1P para uso en el régimen de dosificación de la invención es 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, medido por la proporción de EC₅₀ para el receptor S1P₁ a la EC₅₀ para el receptor S1P₃ medido por un ensayo de enlace de ³⁵S-GTPγS, y en donde dicho compuesto tiene un EC₅₀ para el enlace al receptor S1P1 de 100 nM o menos según lo evaluado por el ensayo de enlace de ³⁵S-GTPγS.

El ensayo de enlace de ³⁵S-GTPγS se describe en el documento WO03/097028 y sigue el siguiente protocolo:

Los experimentos de enlace de GTPγS se realizan como se describe en DS. Im et al., Mol. Pharmacol. 2000; 57:753. El enlace de GTPγS mediado por ligando a las proteínas G se mide en un regulador de enlace de GTP (en mM: 50 HEPES, 100 NaCl, 10 MgCl₂, pH 7.5) utilizando 25 μg de una preparación de membrana de células HEK293 transfectadas transitoriamente. El ligando se añade a las membranas en presencia de 10 μM de GDP y 0.1 nM [³⁵S]GTPγS (1200 Ci/mmol) e incubado a 30 ° C durante 30 minutos. El GTPγS enlazado se separa del no enlazado utilizando el cosechador Brandel (Gaithersburg, MD) y se cuenta con un contador de centelleo líquido.

Régimen de dosificación

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 con agonistas o moduladores del receptor S1P.

Los efectos cardíacos incluyen bloqueos AV, que incluyen bloqueos AV de primer grado (por ejemplo, intervalos PR mayores de 0.2 segundos) y bloqueos AV de segundo grado, por ejemplo, bloqueos AV de primer grado. Los efectos cardíacos incluyen pausas cardíacas, por ejemplo, pausas cardíacas de más de 2 segundos.

De acuerdo con la invención, se proporciona el uso de un modulador o agonista del receptor S1P que señala como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P1 y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune seleccionada entre esclerosis múltiple, polimiositis, nefritis lúpica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis, mediante el cual dicho medicamento se administra de tal manera que durante el período inicial de tratamiento la dosificación es menor que la dosificación diaria estándar y la dosificación se aumenta gradualmente, o solo una vez, hasta que se alcanza la dosificación diaria estándar. Posteriormente se continúa el tratamiento con la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P, en donde el período inicial de tratamiento durante el cual se administra el modulador o agonista del receptor S1P a una dosificación menor que la dosificación diaria estándar es de 7 días, de manera que en el día en que se administra la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P la disminución de la frecuencia cardíaca está limitada a aproximadamente 2 latidos/minuto o menos.

Preferiblemente, durante el período inicial del tratamiento, el medicamento se administra en un régimen de dosificación tal que la disminución diaria de la frecuencia cardíaca (por ejemplo, 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, frecuencia cardíaca diaria promedio o mínima) puede ser inferior a aproximadamente 4 bpm, por ejemplo, inferior a aproximadamente 3 bpm o inferior a aproximadamente 2 bpm.

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

Durante el período inicial del tratamiento, la dosificación es menor que la dosificación diaria estándar y se aumenta gradualmente, o solo una vez, hasta alcanzar la dosificación diaria estándar. Posteriormente se continúa el tratamiento con la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P.

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

La duración del periodo inicial de tratamiento es de una semana.

5 Como se define anteriormente, la dosificación diaria estándar (también llamada dosis diaria estándar) se refiere a la dosis diaria de mantenimiento requerida del fármaco que se administra a los pacientes para tratar o prevenir la enfermedad que se va a tratar o prevenir. De manera adecuada, la dosificación diaria estándar corresponde a la dosificación terapéuticamente eficaz.

10 La dosificación terapéuticamente eficaz (también llamada dosis terapéutica) se refiere a la dosificación del modulador o agonista del receptor S1P que es necesaria para tratar eficazmente la enfermedad o condición deseada (es decir, para que el sujeto muestre signos o síntomas reducidos de rebote de la enfermedad a tratar o prevenir, y preferiblemente ningún signo o síntoma en absoluto).

15 Durante el período inicial de tratamiento, el modulador o agonista del receptor S1P puede administrarse en una dosificación, por ejemplo, hasta 10 veces menor, por ejemplo, hasta 8 veces menor, por ejemplo, hasta 4 veces menor, que la dosis diaria de mantenimiento estándar, por ejemplo, que la dosis terapéutica.

20 En una realización preferida, se proporciona el uso de un modulador o agonista del receptor S1P que señala como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P1 y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca en la fabricación de un medicamento, mediante el cual dicho medicamento se administra de tal manera que durante el período inicial de tratamiento (la primera semana de tratamiento), la dosificación de dicho modulador o agonista del receptor S1P se administra en una dosificación de hasta 10 veces menor, por ejemplo, hasta 5 veces menor, que la dosis diaria estándar, por ejemplo, la dosis terapéutica. Opcionalmente, la dosis se aumenta luego gradualmente hasta la dosis diaria estándar, por ejemplo, la dosis terapéutica, durante el período inicial de tratamiento como se define aquí anteriormente.

25 Los medicamentos de acuerdo con la invención comprenden medicamentos para pacientes que padecen enfermedades autoinmunes seleccionadas entre esclerosis múltiple, polimiositis, nefritis lúpica, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino 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.

30 El régimen de dosificación de la presente invención es particularmente útil para tratar 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 antecedentes de episodios sincopales, o pacientes que requieren o están bajo tratamiento con betabloqueadores, o pacientes que requieren o están bajo tratamiento antiarrítmico, tales como pacientes bajo tratamiento con fármacos antiarrítmicos de clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) o de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol).

35 Para el compuesto A (o B), un ejemplo de dosificación diaria estándar puede ser una dosificación 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 dosificación diaria estándar es de aproximadamente 1.25 mg. En otra realización, la dosificación diaria estándar es de aproximadamente 0.5 mg.

40 Preferiblemente, la dosificación del modulador o agonista del receptor S1P durante el período inicial de tratamiento se aumenta gradualmente en incrementos definidos hasta la dosificación 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 define aquí anteriormente, es decir, durante la primera semana de tratamiento, se aumenta en incrementos de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.5 veces, por ejemplo de 2 a 3 veces, por ejemplo 2 veces, por ejemplo aproximadamente 1.5 veces.

45 Por ejemplo, durante el período inicial, la dosis puede ser aproximadamente 10 veces menor, o aproximadamente 8 veces menor, o aproximadamente 5 veces menor, o aproximadamente 3 veces menor, aproximadamente 2 veces menor o aproximadamente 1.5 veces menor que la dosificación diaria estándar, por ejemplo, que la dosis terapéutica. Adecuadamente, la dosificación inicial administrada durante el período inicial de tratamiento es aproximadamente 10 veces menor que la dosificación diaria estándar, por ejemplo, que la dosis terapéutica, y luego se aumenta en incrementos hasta una dosificación diaria que es aproximadamente 5 veces menor que la dosificación diaria estándar y luego aproximadamente 2.5 veces menor que la dosificación diaria estándar. Posteriormente se inicia el tratamiento con la dosificación diaria estándar.

55 En otra realización de la invención, la dosificación inicial administrada durante el período inicial de tratamiento como se definió aquí anteriormente es aproximadamente 4 veces menor que la dosificación diaria estándar, por ejemplo, que la dosis terapéutica, y luego se aumenta en incrementos hasta una dosificación diaria que es aproximadamente 2 veces menor que la dosificación diaria estándar. Posteriormente se inicia el tratamiento con la dosificación diaria estándar.

La misma dosis puede administrarse durante los primeros 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días de tratamiento antes de aumentar la dosificación, preferiblemente durante los primeros 2 a 4 días de tratamiento. Lo más adecuado es que cada aumento de dosificación incremental posterior se administre durante 1, 2, 3, 4 o 5 días. En una realización particular, cada aumento de dosificación incremental posterior se administra durante 2 o 3 días.

- 5 Durante el período inicial de tratamiento, es decir, antes de administrar la dosificación diaria estándar, se puede administrar la misma dosificación inicial durante los primeros 1 a 7 días, por ejemplo, durante 2 a 5 días, por ejemplo, los primeros 2 días, antes de aumentar aún más la dosificación, por ejemplo, hasta la dosificación diaria estándar en uno o más incrementos.

- 10 Se pueden realizar uno o más aumentos de dosificación, por ejemplo, hasta 10 aumentos de dosificación, por ejemplo, hasta 6 aumentos de dosificación, por ejemplo, hasta 5 aumentos de dosificación, hasta 4 aumentos de dosificación, hasta 3 aumentos de dosificación, hasta que se administre la dosificación diaria estándar. Por ejemplo, se pueden administrar aumentos de dosificación de 1 a 3 o de 3 a 6.

- 15 En una realización, la dosificación diaria está gobernada por una serie de Fibonacci, es decir, la dosificación administrada en un día específico es la suma de las dosificaciones de los dos días anteriores. En un aspecto de esta realización, se permite alguna variación en este esquema. Por ejemplo, la dosificación de un día determinado puede ser la suma de la dosificación de los dos días anteriores $\pm 40\%$, por ejemplo $\pm 30\%$, por ejemplo $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$.

- 20 Por ejemplo, el primer aumento de dosificación puede ocurrir del día 2 al día 5, por ejemplo, del 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 dosificación, si lo hubiera, puede ocurrir, por ejemplo, del día 4 al 6, por ejemplo, el día 5, después de la primera administración. El tercer aumento de dosificación, si lo hay, puede ocurrir el día 6 o 7, después de la primera administración.

En una realización de la invención, sólo se producen uno o dos aumentos de dosificación antes de administrar la dosificación diaria estándar, por ejemplo, la dosificación 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 de clorhidrato de FTY720.

- 25 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la dosificación inicial más alta del modulador o agonista del receptor S1P (por ejemplo, Compuesto A, Compuesto B o una sal de este) está entre 0.01 mg y 0.30 mg, por ejemplo, entre 0.125 y 0.25 mg, preferiblemente 0.125 mg o 0.1 mg.

- 30 Un intervalo de dosificación particularmente preferido del modulador o agonista del receptor S1P (por ejemplo, Compuesto A, Compuesto B o una sal de este, por ejemplo, la sal de clorhidrato de FTY720) durante el período inicial de tratamiento como se define aquí anteriormente 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, podría ser un régimen de 0.125 mg/0.25 mg/0.5 mg, respectivamente, durante el período inicial, por ejemplo, hasta los primeros 7 días. A continuación, se continúa el tratamiento con la dosificación diaria estándar, por ejemplo, una dosificación de 1.25 mg. Este régimen está especialmente adaptado para el compuesto A.

- 35 Alternativamente, 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 se continúa el tratamiento con la dosificación diaria estándar, por ejemplo, 0.5 mg. Nuevamente, este régimen está particularmente adaptado para el compuesto A.

En una serie de realizaciones específicas o alternativas adicionales, la presente invención también proporciona:

- 40 1.1 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P que señala como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P1 y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca, por ejemplo, el 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 a un sujeto que la disminución diaria en la frecuencia cardíaca (por ejemplo, la frecuencia cardíaca diaria promedio) es de aproximadamente 2 latidos/minuto o menos.

- 45 1.2 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P, que señala como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P1 y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca, por ejemplo, el 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 a un sujeto que en el día en que se administra la dosificación terapéutica de dicho modulador o agonista del receptor S1P la disminución en la frecuencia cardíaca (por ejemplo, la frecuencia cardíaca diaria promedio) es aproximadamente de 2 latidos/minuto o menos.

1.3 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P que señala como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P1 y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca, por

ejemplo, el 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 dosificación menor que la dosificación estándar, por ejemplo, hasta 10 veces menos, por ejemplo, 4 veces menos, que la dosificación diaria estándar, durante el período inicial, es decir, durante la primera semana de tratamiento.

5 Opcionalmente, la dosificación se aumenta luego gradualmente hasta la dosificación diaria estándar, por ejemplo, la dosificación terapéutica, de dicho agonista del receptor S1P.

Durante el período inicial de tratamiento, es decir, la primera semana de tratamiento, la dosificación diaria del modulador o agonista del receptor S1P es inferior a la dosificación estándar, y se aumenta gradualmente hasta 6 veces, por ejemplo, tres veces, por ejemplo, dos veces, hasta la dosificación diaria estándar de dicho modulador o

10 agonista del receptor S1P y posteriormente el tratamiento continúa con la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P.

1.4. El uso de un modulador o agonista del receptor S1P que señala como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P1 y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca, por ejemplo, el 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, es decir, la primera semana de tratamiento, la dosificación de dicho modulador o agonista del receptor S1P es 10; 5; y 2-3 veces menor que la dosificación diaria estándar, respectivamente, y después el tratamiento continúa con la dosis diaria estándar del modulador o agonista del receptor S1P.

15

1.5 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P que señala como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P1 y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca, por ejemplo, el 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, es decir, la primera semana de tratamiento, la dosificación de dicho modulador o agonista del receptor S1P es 4; y 2 veces menor que la dosificación diaria estándar, respectivamente, y después el tratamiento continúa con la dosificación diaria estándar del modulador o agonista del receptor S1P.

20

25

1.6 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P que señala como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P1 y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca, por ejemplo, el 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, es decir, la primera semana de tratamiento, la dosificación de dicho modulador o agonista del receptor S1P aumenta desde una dosis inicial que es 10 veces menor que la dosificación diaria estándar hasta una dosificación que es 1.5-3 o 2-3 veces menor que la dosificación diaria estándar, y después el tratamiento continúa con la dosificación diaria estándar del modulador o agonista del receptor S1P.

30

1.7. El uso de un modulador o agonista del receptor S1P que señala como agonista a uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P1 y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca, por ejemplo, el 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 de tratamiento la dosificación de dicho modulador o agonista del receptor S1P no sea más de 1/10, o no más de 1/4, de la dosis diaria estándar del modulador o agonista del receptor S1P.

35

40

1.8 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P que señala como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P1 y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca, por ejemplo, el 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 de tratamiento la dosificación de dicho modulador o agonista del receptor S1P no sea más del 10 % o no más del 25 % de la dosis diaria estándar del modulador o agonista del receptor S1P.

45

1.9 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P que señala como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P1 y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca, por ejemplo, el 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 7 días iniciales de tratamiento, la dosificación de dicho modulador o agonista del receptor S1P es menor que la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P y luego la dosificación se aumenta de manera que la dosificación diaria estándar se administra después de varios aumentos de dosis, por ejemplo, hasta 6, por ejemplo, dos o tres aumentos de dosis, y después el tratamiento continúa con la dosificación diaria estándar de dicho agonista del receptor S1P.

50

1.10 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P que señala como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P1 y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca, por ejemplo, el 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 a

55

un sujeto que el posible riesgo de bloqueo AV se limita o se reduce a un nivel clínicamente no significativo. Preferentemente, el uso será el definido bajo 1.1 a 1.9.

5 1.11 El uso de un modulador o agonista del receptor S1P que señaliza como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P₁ y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca, por ejemplo, el 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 a un sujeto que el ritmo sinusal del paciente es normal. Preferentemente, el uso será el definido bajo 1.1 a 1.9.

1.12 Uso según se define bajo 1.1 a 1.11, en donde el período inicial de tratamiento es de una semana.

10 1.13 El uso según se define bajo 1.1 a 1.12, en donde el medicamento se administra a un paciente que corre riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca.

1.14 El uso según se define bajo 1.1 a 1.12, en donde el medicamento se administra a un paciente que corre riesgo de sufrir bloqueo AV.

1.15 El uso según se define bajo 1.1 a 1.12, en donde el medicamento se administra a un paciente que experimenta síntomas que incluyen mareos, fatiga y palpitaciones.

15 1.16 El uso según se define bajo 1.1 a 1.12, en donde el medicamento se administra a un paciente con bloqueos auriculoventriculares de alto grado o síndrome del seno enfermo.

1.17 El uso según se define bajo 1.1 a 1.12, en donde el medicamento se administra a un paciente con arritmias, por ejemplo, que requiere o está bajo tratamiento con fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) o de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol).

20 1.18 El uso según se define bajo 1.1 a 1.12, en donde el medicamento se administra a un paciente que requiere o está bajo terapia con betabloqueantes.

1.19 El uso según se define bajo 1.1 a 1.18, en donde el medicamento se administra a un paciente, por ejemplo, un paciente que sufre de esclerosis múltiple, en donde la administración de dicho modulador o agonista del receptor S1P, por ejemplo, el compuesto A o B, o una sal o profármaco de este, preferiblemente el compuesto A, una sal o profármaco de este, se ha interrumpido durante más de 10 días, por ejemplo, más de 12 días, por ejemplo, más de 14 días.

25 1.20 El uso de FTY720, una sal o profármaco de este en la fabricación de un medicamento, en el que dicho medicamento se administra, después de un régimen inicial como se define aquí anteriormente, en una dosificación diaria de aproximadamente 1.25 mg, o aproximadamente 0.5 mg o menos como se define aquí anteriormente.

30 1.21 Uso según se define en 1.1 a 1.20, para tratar una enfermedad autoinmune según se define en las reivindicaciones, por ejemplo, esclerosis múltiple, por ejemplo, RRMS.

35 1.22 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 como se define en las reivindicaciones, en donde, antes de comenzar la administración de FTY720, Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la dosis diaria estándar, el FTY720, Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosificación diaria que es menor que la dosificación diaria estándar durante un período inicial de tratamiento como se define aquí anteriormente (7 días).

1.23 El uso según se define en 1.22, en donde la dosificación diaria estándar es de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1.25 mg.

40 1.24 El uso según se define en 1.23, en donde se administra una dosis diaria inicial de 0.125 mg que posteriormente se aumenta a 0.25 mg y luego se aumenta aún más a 0.5 mg durante el período inicial de tratamiento, y posteriormente el tratamiento continúa con la dosificación diaria estándar, por ejemplo, 1.25 mg.

1.25 El uso según se define en 1.23, en donde 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 posteriormente el tratamiento continúa con la dosificación diaria estándar, por ejemplo, 0.5 mg.

45 En otra realización más de la invención, se proporciona

50 3.0 Un modulador o agonista del receptor S1P que señala como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P₁ y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune seleccionada entre esclerosis múltiple, polimiositis, nefritis lúpica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis, en donde dicho medicamento se administra de tal manera que durante el período inicial de tratamiento la dosificación es menor que la dosificación diaria estándar y la dosificación se aumenta gradualmente, o solo una vez, hasta que se alcanza la dosificación diaria estándar, y después el tratamiento continúa con la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P, en donde

el período inicial de tratamiento durante el cual el modulador o agonista del receptor S1P se administra a una dosificación menor que la dosificación diaria estándar es de 7 días, de tal manera que el día en que se administra la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P la disminución de la frecuencia cardíaca se limita a aproximadamente 2 latidos/minuto o menos.

- 5 El régimen de modulador o agonista del receptor S1P que se administra al sujeto de acuerdo con la invención se puede administrar ya sea al comienzo de la terapia para la enfermedad, por ejemplo durante los 7 días iniciales, o después de una interrupción de la terapia con el 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.

- 10 En un aspecto adicional, la presente invención se relaciona con una dosificación diaria del modulador o agonista del receptor S1P, por ejemplo, el compuesto A (o B), o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de clorhidrato, del mismo, seleccionada de una cualquiera de las siguientes: aproximadamente 1.25 mg o menos, por ejemplo, es de 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, 0.105 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 dosificación diaria del compuesto, por ejemplo, FTY720 o fosfato FTY720, es de 0.5 mg.

- 25 Por lo tanto, la presente invención incluye, en un aspecto adicional, las dosificaciones diarias mencionadas anteriormente de FTY720, fosfato de FTY720 o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de clorhidrato, del mismo. En particular, la invención se relaciona con las dosificaciones diarias mencionadas anteriormente de fosfato FTY720 o de la sal de clorhidrato de FTY720.

- 30 En una realización específica, la dosificación diaria de FTY720, fosfato de FTY720 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 dosificación diaria de fosfato de FTY720 o la sal de clorhidrato de FTY720 es de 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 un modulador o agonista del receptor S1P en el tratamiento de enfermedades y afecciones como las especificadas aquí anteriormente se puede demostrar en pruebas clínicas o animales estándar, por ejemplo, de acuerdo con los métodos que se describen aquí a continuación.

Breve descripción de la figura:

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

Ejemplo:

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

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

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

- 50 En el grupo de titulación de dosis, se administraron dosis crecientes una vez al día del Compuesto A (FTY720), comenzando con 0.125 mg una vez al día y terminando con la dosis terapéutica máxima de 1.25 mg una vez al día, los días 1 a 9 del estudio, de acuerdo con el programa que se muestra en la Tabla 1 a continuación. El grupo de control con placebo recibió placebo durante toda la duración del estudio y el grupo de control activo recibió una dosis una vez al día de 1.25 mg de FTY720 los días 1 a 9.

Tabla 1

Grupo de estudio / Número de sujetos	Referencia	Periodo de administración								
Día	Día -1	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9
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 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								

El día -1 (referencia), los sujetos se someterán a evaluaciones de referencia que incluyen monitorización con 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 monitoriza mediante telemetría desde el día -1 hasta el día 10, 24 horas después de la última dosis. El ritmo cardíaco se evalúa mediante una monitorización con Holter continuo durante las 24 horas el día -1, día 1 y día 9. Para cada dosis de cada sujeto, el fármaco se administra lo más cerca posible del momento en que se administró el día -1. Las evaluaciones de seguridad incluyen exámenes físicos, signos vitales y mediciones corporales, evaluaciones de ECG de 12 derivaciones, evaluaciones de laboratorio clínico estándar, hematología, química sanguínea, análisis de orina, monitorización de eventos adversos y 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, referencia, 4 horas pos 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 recolecta con una declaración de Sí/No para confirmar si existen anomalías clínicamente relevantes que deben especificarse con más detalle.

Los sujetos permanecen en telemetría continua, comenzando antes del desayuno del día -1 y continuando durante todo el período de administración hasta el día 10 (24 horas después de la última dosis). Durante estos diez días de recopilación continua de frecuencia cardíaca para cada sujeto, se obtiene un valor de frecuencia cardíaca cada minuto ("frecuencia cardíaca por unidad de minuto"), que representa el valor de frecuencia cardíaca promedio durante ese minuto. La base de datos de frecuencia cardíaca de cada sujeto contiene aproximadamente 14,400 puntos de datos (10 días x 24 horas x 60 minutos).

Los datos del ECG Holter continuo de 24 horas se capturan a través de un monitor Holter digital (12 derivaciones, los días -1, 1, 6 y 8) y se transfieren para su interpretación y generación de informes. La monitorización Holter comienza aproximadamente a las 7:00 y el momento de la administración de la dosis se considera el momento "0 horas". Los "cortes" de Holter se derivan del conjunto de datos en intervalos de 1 hora a partir del día -1 y continúan durante 24 horas o hasta el final del conjunto de datos de monitorización de Holter limpio.

Intervalos de conducción cardíaca: la monitorización de arritmia incluye la frecuencia y duración de las pausas sinusales (>2 segundos y >3 segundos) y bloqueos auriculoventriculares. También se registran la frecuencia y duración de la ectopia auricular y ventricular y el ritmo sinusal.

El efecto cronotrópico diario se define como la disminución porcentual de HR_{min} (frecuencia cardíaca mínima) entre dos días consecutivos. Se calcula los días 1 al 9.

Resultados:

Los resultados se muestran en la Figura 1. En el grupo placebo, la frecuencia cardíaca diaria promedio varía 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 con 1.25 mg de FTY720 manifiesta una disminución significativa de la frecuencia cardíaca de aproximadamente 8 BPM del día -1 al día 1 y una disminución adicional de la frecuencia cardíaca de aproximadamente 3 BPM del día 1 al día 2. El grupo de titulación de FTY720 manifiesta una disminución gradual de la frecuencia cardíaca de aproximadamente 1-2 BPM por día a lo largo de ocho días de titulación de dosis. El inicio de la dosis de 1.25 mg de FTY720 el día 8 no produce una caída de la frecuencia cardíaca en comparación con los días anteriores.

Estos resultados indican que el uso de un régimen de titulación de dosis de acuerdo con la invención atenúa el efecto cronotrópico negativo observado el día 1 del inicio del tratamiento con FTY720.

Además, 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 frecuencias cardíacas mínimas diarias mejoradas durante el curso del estudio.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un modulador o agonista del receptor S1P que señala como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P₁ y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune seleccionada entre esclerosis múltiple, polimiositis, nefritis lúpica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis, mediante el cual dicho medicamento se administra de tal manera que durante el período inicial de tratamiento la dosificación es menor que la dosificación diaria estándar y la dosificación se aumenta gradualmente, o solo una vez, hasta que se alcanza la dosificación diaria estándar, y después el tratamiento continúa con la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P, en donde el período inicial de tratamiento durante el cual el modulador o agonista del receptor S1P se administra a una dosificación menor que la dosificación diaria estándar es de 7 días, de tal manera que en el día en que se administra la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P la disminución en la frecuencia cardíaca está limitada a aproximadamente 2 latidos/minuto o menos.
2. Un modulador o agonista del receptor S1P que señala como agonista en uno o más receptores S1P y que es selectivo para el receptor S1P₁ y que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune seleccionada entre esclerosis múltiple, polimiositis, nefritis lúpica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis, en el que dicho medicamento se administra de tal manera que durante el período inicial de tratamiento la dosificación es menor que la dosificación diaria estándar y la dosificación se aumenta gradualmente, o solo una vez, hasta que se alcanza la dosificación diaria estándar, y después el tratamiento continúa con la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P, en donde el período inicial de tratamiento durante el cual el modulador o agonista del receptor S1P se administra a una dosificación menor que la dosificación diaria estándar es de 7 días, de tal manera que en el día en que se administra la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista del receptor S1P la disminución de la frecuencia cardíaca está limitada a aproximadamente 2 latidos/minuto o menos.

Figura 1

Punto final = promedio de HR diario absoluto

