

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 987 794**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/403 (2006.01) **A61K 31/566** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) **A61K 31/7048** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) **A61K 9/20** (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) **A61K 9/48** (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01) **G01N 33/68** (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/49 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2019 PCT/US2019/035662**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2019 WO19236757**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2019 E 19739424 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024 EP 3801459**

(54) Título: **Procedimientos de tratamiento de afecciones relacionadas con el receptor S1P1**

(30) Prioridad:

06.06.2018 US 201862681426 P
17.10.2018 US 201862746946 P
20.05.2019 US 201962850470 P

(73) Titular/es:

ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
66 Hudson Boulevard East
New York, NY 10001-2192, US

(72) Inventor/es:

CHRISTOPHER, RONALD J. y
SADEQUE, ABU J.M.

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

ES 2 987 794 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

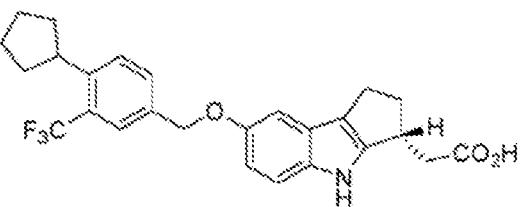
Procedimientos de tratamiento de afecciones relacionadas con el receptor S1P₁

Campo

5 Se proporcionan compuestos para su uso en procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados con el receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P₁ o SIP1).

10 Los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P) 1-5 constituyen una familia de receptores acoplados a proteínas G con siete dominios transmembranales. Estos receptores, denominados S1P₁ a S1P₅ (anteriormente denominados receptor de gen de diferenciación endotelial (EDG)-1, -5, -3, -6 y -8, respectivamente; Chun y otros, *Pharmacological Reviews*, 54:265-269, 2002), se activan mediante la unión por esfingosina-1-fosfato, que se produce por la fosforilación de esfingosina catalizada por la esfingosina quinasa. Los receptores S1P₁, S1P₄ y S1P₅ activan Gi pero no Gq, mientras que los receptores S1P₂ y S1P₃ activan Gi y Gq. El receptor S1P₃, pero no el receptor S1P₁, responde a un agonista con un aumento del calcio intracelular.

15 En vista de la creciente demanda de agonistas de S1P₁ útiles en el tratamiento de trastornos asociados con el receptor S1P₁, el compuesto ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1, APD334), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este,



20 ha surgido como un nuevo compuesto importante, ver la solicitud de patente PCT, número de serie PCT/US2009/004265 incorporada aquí como referencia en su totalidad. El Compuesto 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este, es un candidato farmacéutico en investigación destinado al tratamiento de trastornos asociados con el receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P₁).

25 Muchos agonistas de S1P₁ provocan efectos secundarios, y particularmente eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular, que requieren que los médicos ajusten la dosis de los pacientes lentamente a una dosis de mantenimiento. Este período de ajuste de dosis puede durar semanas o incluso un mes. La complejidad y duración del régimen de ajuste de dosis puede dar como resultado que los pacientes interrumpan prematuramente el tratamiento antes de alcanzar la dosis de mantenimiento o que los médicos prefieran otras opciones terapéuticas.

Existe la necesidad de tratar eficazmente a los individuos que necesitan tratamiento con el Compuesto 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. La presente descripción satisface esta necesidad y también proporciona ventajas relacionadas.

30 El documento WO-2016/112075 divulga un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P₁), que comprende prescribir y/o administrar a un individuo que lo necesite una dosis estándar de ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad equivalente a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 mg del Compuesto 1.

35 La citación de cualquier referencia a lo largo de esta solicitud no debe interpretarse como una admisión de que dicha referencia es técnica anterior a la presente solicitud.

Compendio

40 Se proporciona ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento de un individuo con un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P₁), en donde el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P₁) se selecciona de: una enfermedad o trastorno autoinmune, una enfermedad o trastorno inflamatorio, espondilitis anquilosante, cirrosis biliar, cáncer, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso

sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, diabetes tipo I, hipertensión nefropatía, glomeruloesclerosis, lesión por isquemia-reperfusión miocárdica y acné; en donde el procedimiento comprende: administrar al individuo que lo necesita una forma farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: la forma farmacéutica se administra en condiciones de alimentación; la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a 0,5 a 5,0 mg del Compuesto 1; y la forma farmacéutica tiene una relación media de alimentación/ayuno del área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,25 y una relación media de alimentación/ayuno de la concentración plasmática máxima (Cmáx) de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,25.

10 Otras modalidades de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

La invención se define en las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos.

15 Las referencias a los procedimientos de tratamiento por terapia en esta descripción deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en dichos procedimientos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los perfiles de concentración plasmática media en el tiempo para la formulación en comprimidos del Compuesto 1 administrado en condiciones de alimentación frente a ayuno.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

20 Como se usa en la presente descripción, las siguientes palabras y frases tienen, en general, el significado que se establece a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

COMPUESTO 1: Como se usa en la presente descripción, "Compuesto 1" significa ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético incluidas las formas cristalinas de este. Como un ejemplo no limitante, el Compuesto 1 puede estar presente como una forma cristalina anhidra y no solvatada como se describe en el documento WO 2010/011316. Como otro ejemplo no limitante, una sal de L-arginina del Compuesto 1 puede estar presente como una forma cristalina anhidra y no solvatada como se describe en los documentos WO 2010/011316 y WO 2011/094008. Como otro ejemplo no limitante, una sal de calcio del Compuesto 1 puede estar presente en forma cristalina como se describe en el documento WO 2010/011316.

30 **ADMINISTRAR:** Como se usa en la presente descripción, "administrar" significa proporcionar un compuesto u otra terapia, remedio o tratamiento de manera que un individuo internalice un compuesto.

CO-ADMINISTRAR: Como se usa en la presente descripción, "coadministrar" y "coadministración" y variantes de estos significan la administración de al menos dos fármacos a un paciente, ya sea posteriormente, simultáneamente o en consecuencia próximos en el tiempo entre sí (por ejemplo, dentro del mismo día, semana o período de 30 días, o suficientemente próximos para que cada uno de los al menos dos fármacos pueda detectarse simultáneamente en el plasma sanguíneo). Cuando se coadministran, pueden coformularse dos o más agentes activos como parte de la misma composición o administrarse como formulaciones separadas. Esto también puede denominarse en la presente descripción administración "concomitante" o variantes de esta.

40 **PRESCRIBIR:** Como se usa en la presente descripción, "prescribir" significa ordenar, autorizar o recomendar el uso de un fármaco u otra terapia, remedio o tratamiento. En algunas modalidades, el profesional de la salud puede aconsejar, recomendar o autorizar a un individuo, de manera oral, el uso de un compuesto, un régimen de dosificación u otro tratamiento. En este caso, el profesional de la salud puede o no proporcionar una receta para el compuesto, un régimen de dosificación o un tratamiento. Además, el profesional de la salud puede o no proporcionar el compuesto o tratamiento recomendado. Por ejemplo, el profesional de la salud puede aconsejar al individuo sobre dónde obtener el compuesto sin proporcionar el compuesto. En algunas modalidades, un profesional de la salud puede proporcionar una receta para el compuesto, un régimen de dosificación o un tratamiento al individuo. Por ejemplo, un profesional de la salud puede dar una receta de manera oral o escrita a un individuo. La receta puede escribirse en papel o por medios electrónicos tales como un archivo de computadora, por ejemplo, en una computadora portátil. Por ejemplo, un profesional de la salud puede transformar una hoja de papel o medio electrónico en una receta para un compuesto, un régimen de dosificación o un tratamiento. Además, puede solicitarse una receta (oral) o enviarse por fax (por escrito) o enviarse por vía electrónica a través de Internet a una farmacia o a un dispensario. En algunas modalidades, puede darse una muestra del compuesto o tratamiento al individuo. Como se usa en la presente descripción, dar una muestra de un compuesto constituye una receta implícita para el compuesto. Los diferentes sistemas de atención médica en todo el mundo usan diferentes

procedimientos para prescribir y/o administrar compuestos o tratamientos y estos procedimientos se abarcan en la descripción.

Una receta puede incluir, por ejemplo, el nombre de una persona y/o la información de identificación tal como la fecha de nacimiento. Además, por ejemplo, una receta puede incluir: el nombre del medicamento, la potencia del medicamento, la dosis, la frecuencia de administración, la vía de administración, el número o la cantidad a dispensar, el número de renovaciones, el nombre del médico, la firma del médico y similares. Además, por ejemplo, una receta puede incluir un número de DEA o un número de estado.

Un profesional de la salud puede incluir, por ejemplo, un médico, enfermero, enfermero especializado u otro profesional de la salud relacionado que pueda recetar o administrar compuestos (fármacos) para el tratamiento de un trastorno asociado con el receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P₁). Además, un profesional de la salud puede incluir a cualquier persona que pueda recomendar, prescribir, administrar o prevenir que un individuo reciba un compuesto o fármaco, que incluye, por ejemplo, un proveedor de seguros.

PREVIENEN, PREVENIR O PREVENCIÓN: Como se usa en la presente descripción, el término "previenan", "prevenir" o "prevención" tal como la prevención de un trastorno asociado con el receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P₁) o la ocurrencia o aparición de uno o más síntomas asociados con el trastorno particular y no significa necesariamente la prevención completa del trastorno. Por ejemplo, los términos "previenan", "prevenir" y "prevención" significan la administración de terapia sobre una base profiláctica o preventiva a un individuo que, en última instancia, puede manifestar al menos un síntoma de una enfermedad o afección pero que aún no lo ha hecho. Tales individuos pueden identificarse sobre la base de factores de riesgo que se conoce que se correlacionan con la ocurrencia posterior de la enfermedad. Alternativamente, la terapia de prevención puede administrarse sin la identificación previa de un factor de riesgo, como una medida profiláctica. Retardar la aparición de al menos un síntoma también puede considerarse prevención o profilaxis.

TRATAN, TRATAR, O TRATAMIENTO: Como se usa en la presente descripción el término "tratan", "tratar" o "tratamiento" significa la administración de una terapia a un individuo que ya manifiesta al menos un síntoma de una enfermedad o afección o que ha manifestado previamente al menos un síntoma de una enfermedad o afección. Por ejemplo, "tratar" puede incluir aliviar, disminuir o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, causar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección provocada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección. Por ejemplo, el término "tratar" en referencia a un trastorno significa una reducción en la gravedad de uno o más síntomas asociados con un trastorno en particular. Por lo tanto, tratar un trastorno no significa necesariamente una reducción en la gravedad de todos los síntomas asociados con un trastorno y tampoco significa necesariamente una reducción completa en la gravedad de uno o más síntomas asociados con un trastorno.

TOLERAR: Como se usa en la presente descripción, se dice que un individuo "tolera" una dosis de un compuesto si la administración de esa dosis a ese individuo no da como resultado un evento adverso inaceptable o una combinación inaceptable de eventos adversos. Un experto en la técnica apreciará que la tolerancia es una medida subjetiva y que lo que puede ser tolerable para un individuo puede no serlo para un individuo diferente. Por ejemplo, un individuo puede no ser capaz de tolerar el dolor de cabeza, mientras que un segundo individuo puede encontrar el dolor de cabeza tolerable pero no puede tolerar los vómitos, mientras que para un tercer individuo, el dolor de cabeza solo o el vómito solo es tolerable, pero el individuo no es capaz de tolerar la combinación de dolor de cabeza y vómitos, incluso si la gravedad de cada uno es menor que cuando se experimenta solo.

EVENTO ADVERSO: Como se usa en la presente descripción, un "evento adverso" es un evento médico adverso que está asociado con el tratamiento con el Comuesto 1 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, un evento adverso se selecciona de: leucopenia, estreñimiento, diarrea, náuseas, dolor abdominal, neutropenia, vómitos, dolor de espalda y trastornos menstruales. En una modalidad, un evento adverso es un bloqueo cardíaco, por ejemplo, un bloqueo cardíaco auriculoventricular de primer grado. En una modalidad, un evento adverso es una reducción aguda de la frecuencia cardíaca. En una modalidad, un evento adverso es un hallazgo anormal de una prueba de función pulmonar, tal como un FEV1 por debajo del 80 %, FVC. En una modalidad, un evento adverso es una prueba de función hepática anormal, tal como una ALT y AST elevada>2X ULN. En una modalidad, un evento adverso es el edema macular.

EN NECESIDAD DE TRATAMIENTO y EN NECESIDAD DE ESTE: Como se usa en la presente descripción "en necesidad de tratamiento" y "en necesidad de este" cuando se refieren al tratamiento se usan indistintamente para significar un juicio realizado por un cuidador (*por ejemplo*, un médico, una enfermera, una enfermera practicante, *etc.*, en el caso de los seres humanos; veterinario en el caso de animales, incluidos los mamíferos no humanos) de que un individuo o animal requiere o se beneficiará con el tratamiento. Este juicio se basa en una variedad de factores que se encuentran en el ámbito de la experiencia de un cuidador, pero que incluye el conocimiento de que el individuo o animal está enfermo o se enfermará,

como resultado de una enfermedad, afección o trastorno que es Tratable por los compuestos de la invención. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse de una manera protectora o preventiva; o los compuestos de la invención pueden usarse para aliviar, inhibir o mejorar la enfermedad, afección o trastorno.

INDIVIDUO: Como se usa en la presente descripción, "individuo" significa cualquier animal, incluidos mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates y con la máxima preferencia seres humanos. En algunas modalidades, un individuo humano se denomina un "paciente."

REDUCCIÓN AGUDA DE LA FRECUENCIA CARDÍACA: Como se usa en la presente descripción, "reducción aguda de la frecuencia cardíaca" significa una disminución de la frecuencia cardíaca desde el ritmo sinusal normal de, por ejemplo, 10 o más latidos por minuto (lpm), tal como menos de aproximadamente 5 lpm, *por ejemplo*, menos de aproximadamente 4 lpm o menos de aproximadamente 3 lpm o menos de 2 lpm, que es el máximo dentro de unas pocas horas, por ejemplo 1-3 horas, después de la administración del fármaco, y después de esto la frecuencia cardíaca vuelve al valor previo a la dosis.

RITMO SINUSAL NORMAL: Como se usa en la presente descripción, "ritmo sinusal normal" significa el ritmo sinusal del individuo 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 lpm.

DOSIS: Como se usa en la presente descripción, "dosis" significa una cantidad del Compuesto 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este, dada al individuo para tratar o prevenir la enfermedad o trastorno en un momento específico.

DOSIS ESTÁNDAR: Como se usa en la presente descripción, "dosis estándar" significa la dosis del Compuesto 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este, que se da al individuo para tratar o prevenir la enfermedad o trastorno. En algunas modalidades, la administración de la dosis estándar logra una reducción objetivo en los recuentos de linfocitos de sangre periférica, *por ejemplo*, una reducción en la línea de base de al menos 35 %, tal como al menos 40 %, tal como al menos 45 %, tal como al menos 50 %, tal como al menos 55 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 65 %, tal como al menos 70 %. En algunas modalidades, la administración de la dosis estándar logra una reducción en la línea de base de aproximadamente 35 % a aproximadamente 70 %, tal como aproximadamente 40 % a aproximadamente 65 %, tal como aproximadamente 50 % a aproximadamente 65 %. En algunas modalidades, la administración de la dosis estándar logra recuentos de linfocitos de sangre periférica diana, *por ejemplo*, menos de 1000 linfocitos por microlitro, tal como 400-800 linfocitos por microlitro. La dosis objetivo puede variar dependiendo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar.

CANTIDAD TERAPÉUTICAMENTE EFICAZ: Como se usa en la presente descripción, "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente, compuesto, fármaco, composición o combinación es una cantidad que no es tóxica y es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado tras la administración a un sujeto o paciente (por ejemplo, un ser humano sujeto o paciente). La cantidad terapéuticamente eficaz precisa para un sujeto puede depender de, por ejemplo, el tamaño y la salud del sujeto, la naturaleza y extensión de la afección, las terapias o combinación de terapias seleccionadas para la administración y otras variables conocidas por los expertos en la técnica. La cantidad eficaz para una situación dada se determina mediante experimentación de rutina y está dentro del criterio del médico. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz es la dosis estándar.

INDIVIDUO EN AYUNAS: Como se usa en la presente descripción, "individuo en ayunas" significa un individuo que no ha comido ningún alimento, *es decir*, ha estado en ayunas durante al menos 6-8 horas, por ejemplo, aproximadamente 8 horas, antes de la administración de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y que no ingiere ningún alimento y continúa en ayunas durante al menos 1 hora después de la administración del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En ciertas modalidades, el individuo también puede abstenerse de ingerir ciertas sustancias no alimentarias durante el período de ayuno. Por ejemplo, en ciertas modalidades el individuo no ingiere ningún suplemento y/o fármaco durante el período de ayuno. En ciertas modalidades, el individuo no ingiere ningún líquido con alto contenido calórico durante el período de ayuno. En ciertas modalidades, el individuo no ingiere ningún líquido que no sea agua durante el período de ayuno. En ciertas modalidades, el individuo puede ingerir pequeñas cantidades de bebidas con bajo contenido calórico, tal como té, café o jugos diluidos.

PUNTUACIÓN DE LA CLÍNICA MAYO (MCS): Como se usa en la presente descripción, "Puntuación de la Clínica Mayo" o "MCS" significa un instrumento diseñado para medir la actividad de la enfermedad de la colitis ulcerosa y consiste en hasta 4 subpuntuaciones: frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal, hallazgos de proctosigmoidoscopía flexible, y evaluación global del médico con cada componente en un intervalo de 0 a 3 (0=normal, 1=leve, 2=moderado, 3=grave). Por lo tanto, la puntuación total varía de 0 a 12, donde una puntuación más alta indica una enfermedad más grave. La puntuación de Mayo de 6 puntos se basa en la frecuencia de las deposiciones y los PRO de sangrado rectal recopilados diariamente mediante el uso de diarios electrónicos de pacientes y excluye los hallazgos en la endoscopía y la evaluación

global del médico. La puntuación de Mayo de 3 puntos se basa en la frecuencia de las deposiciones, el sangrado rectal y los hallazgos en la endoscopía y tiene una puntuación total que varía de 0 a 9. La puntuación de Mayo de 2 puntos se basa en el sangrado rectal y los hallazgos en la endoscopía y tiene una puntuación total que varía de 0 a 6. La evaluación global del médico reconoce los otros tres hallazgos de criterios de la MCS, el registro diario del malestar abdominal y la sensación general de bienestar del individuo, y otras observaciones, tales como los hallazgos físicos y el desempeño del individuo.

- COLITIS ULCEROSA LEVEMENTE A MODERADAMENTE ACTIVA:** Como se usa en la presente descripción, "colitis ulcerosa levemente a moderadamente activa" significa colitis ulcerosa caracterizada por una MCS de 4 componentes de 4 a 10.
- COLITIS ULCEROSA MODERADAMENTE A GRAVEMENTE ACTIVA:** Como se usa en la presente descripción, "colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa" significa colitis ulcerosa caracterizada por una MCS de 3 componentes de 4 a 9, incluida una subpuntuación endoscópica de ≥ 2 y una puntuación de sangrado rectal de ≥ 1 . La MCS de 3 componentes usa 3 de los 4 componentes de la MCS completa (hallazgos endoscópicos, sangrado rectal y frecuencia de las deposiciones).
- REMISIÓN CLÍNICA:** Como se usa en la presente descripción, "remisión clínica" con respecto a la colitis ulcerosa significa una puntuación de la Clínica Mayo de 3 componentes de la siguiente manera: una puntuación de endoscopía (con el uso de proctosigmoidoscopía flexible) de 0 o 1, una puntuación de sangrado rectal de 0, y una puntuación de frecuencia de las deposiciones de 0 o 1 con una disminución de ≥ 1 punto desde la subpuntuación de la línea de base.
- RESPUESTA CLÍNICA:** Como se usa en la presente descripción, "respuesta clínica" con respecto a la colitis ulcerosa significa una reducción en la puntuación de la Clínica Mayo de 3 componentes de ≥ 2 puntos y una disminución de $\geq 30\%$ desde la línea base con una disminución acompañante en la subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 o puntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1.
- MEJORÍA ENDOSCÓPICA:** Como se usa en la presente descripción, "mejoría endoscópica" con respecto a la colitis ulcerosa significa colitis ulcerosa caracterizada por una subpuntuación endoscópico de Mayo (mediante el uso de hallazgos de proctosigmoidoscopía flexible) de ≤ 1 punto.
- REMISIÓN ENDOSCÓPICA:** Como se usa en la presente descripción, "remisión endoscópica" con respecto a la colitis ulcerosa significa colitis ulcerosa caracterizada por hallazgos de la subpuntuación de proctosigmoidoscopía flexible de la puntuación de la Clínica Mayo = 0.
- MEJORÍA DEL SANGRADO RECTAL:** Como se usa en la presente descripción, "mejoría del sangrado rectal" con respecto a la colitis ulcerosa significa un cambio desde la línea base < 0 .
- CURACIÓN HISTOLÓGICA / MEJORÍA HISTOLÓGICA:** Como se usa en la presente descripción, "curación histológica", "curación histológica", "mejoría histológica" o "mejoría histológica" con respecto a la colitis ulcerosa significa una puntuación de $< 3,1$ en el índice de Geboes.
- REMISIÓN HISTOLÓGICA:** Como se usa en la presente descripción, "remisión histológica" o "remisión histológica" con respecto a la colitis ulcerosa significa una puntuación de $< 2,0$ en el índice de Geboes.
- CURACIÓN DE LA MUCOSA:** Como se usa en la presente descripción, "curación de la mucosa" es tanto una mejoría endoscópica como una remisión histológica.
- MEJORÍA EN LA FRECUENCIA DE LAS DEPOSICIONES:** Como se usa en la presente descripción, "mejoría en la frecuencia de las deposiciones" con respecto a la colitis ulcerosa significa un cambio desde la línea base < 0 .
- 5-AMINOSALICILATOS:** Como se usa en la presente descripción, "5-aminosalicilatos" significa una clase de fármacos que incluyen, por ejemplo, CANASA® (mesalamina), COLAZAL® (balsalazida disódica), ASACOL® (mesalamina), DELZICOL® (mesalamina) y DIPENTUM® (olsalazina).
- INMUNOSUPRESORES:** Como se usa en la presente descripción, "inmunosupresores" significa una clase de fármacos que incluyen, por ejemplo, AZASAN® (azatioprina), IMURAN® (azatioprina), GENGRAF® (ciclosporina), NEORAL® (ciclosporina) y SANDIMMUNE® (ciclosporina).
- GLUCOCORTICOSTEROIDES:** Como se usa en la presente descripción, "glucocorticosteroides" significa una clase de fármacos que incluyen, por ejemplo, UCERIS® (budesonida); DELTASONE® (prednisona), MEDROL® (metilprednisolona) e hidrocortisona.

Antagonistas de TNF α : Como se usa en la presente descripción, "antagonistas de TNF α " o "antagonistas del factor de necrosis tumoral α ", significa una clase de fármacos que incluyen, por ejemplo, SIMPONI® (golimumab), REMICADE® (infliximab), HUMIRA® (adalimumab) y CIMZIA® (certolizumab pegol).

5 **ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE INTEGRINA:** Como se usa en la presente descripción, "antagonistas del receptor de integrina" significa una clase de fármacos que incluyen, por ejemplo, ENTYVIO® (vedolizumab).

10 **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA:** Como se usa en la presente descripción, "composición farmacéutica" significa una composición que comprende al menos un ingrediente activo, tal como el Compuesto 1; que incluye, pero no se limitan a, sales, solvatos e hidratos del Compuesto 1, por lo que la composición es susceptible de investigación para un resultado específico y eficaz en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Los expertos en la técnica entenderán y apreciarán las técnicas apropiadas para determinar si un ingrediente activo tiene un resultado eficaz deseado basado en las necesidades del experto.

15 **AGONISTA:** Como se usa en la presente descripción, "agonista" significa un resto que interactúa con y activa un receptor acoplado a proteína G, tal como el receptor S1P₁, tal como puede iniciar de este modo un característica de respuesta fisiológica o farmacológica de ese receptor. Por ejemplo, un agonista activa una respuesta intracelular al unirse al receptor o aumenta la unión de GTP a una membrana. En ciertas modalidades, un agonista de la invención es un agonista del receptor S1P₁ que es capaz de facilitar la internalización sostenida del receptor S1P₁ (ver, *por ejemplo*, Matloubian y otros, *Nature*, 427, 355, 2004).

20 **ANTAGONISTA:** Como se usa en la presente descripción, "antagonista" significa un resto que se une competitivamente al receptor en el mismo sitio que un agonista (por ejemplo, el ligando endógeno), pero que no activa la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor y por lo tanto puede inhibir las respuestas intracelulares por un agonista o agonista parcial. Un antagonista no disminuye la respuesta intracelular de línea base en ausencia de un agonista o agonista parcial.

25 **AGONISTA INVERSO:** Como se usa en la presente descripción, "agonista inverso" significa un resto que se une a la forma endógena del receptor o a la forma activada constitutivamente del receptor y que inhibe la respuesta intracelular de línea base iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel de actividad base normal que se observa en ausencia de un agonista o agonista parcial, o disminuye la unión de GTP a una membrana. En algunas modalidades, la respuesta intracelular de línea base se inhibe en presencia del agonista inverso en al menos un 30 %. En algunas modalidades, la respuesta intracelular de línea base se inhibe en presencia del agonista inverso en al menos un 50 %. En algunas modalidades, la respuesta intracelular de línea base se inhibe en presencia del agonista inverso en al menos un 75 %, en comparación con la respuesta de la línea base en ausencia del agonista inverso.

30 **HÍDRATO:** Como se usa en la presente descripción, "hidrato" significa un compuesto de la invención o una sal de este, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

35 **POBLACIÓN DE SEGURIDAD:** Como se usa en la presente descripción, "población de seguridad" significa todos los sujetos asignados al azar que recibieron la medicación del estudio.

40 **SOLVATO:** Como se usa en la presente descripción, "solvato" significa un compuesto de la invención o una sal de este, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferentes son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para la administración a humanos en cantidades mínimas.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables que incluyen sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluidos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos representativos incluyen, pero no se limitan a, acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dícloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mágico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, *p*-toluenosulfónico y similares, tales como las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas por Berge y otros, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977).

50 Las sales de adición ácida pueden obtenerse como los productos directos de síntesis de compuestos. En la alternativa, la base libre puede disolverse en un solvente adecuado que contiene el ácido apropiado y la sal puede aislarse al evaporar el solvente o al separar de otro modo la sal y el solvente. Los compuestos de esta invención pueden formar solvatos con solventes estándar de bajo peso molecular mediante el uso de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Se entiende que cuando se usa la frase "sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables" o la frase "sal, solvato e hidrato farmacéuticamente aceptable" al hacer referencia al Compuesto 1, esta abarca a los solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables del Compuesto 1, sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto 1, así como también solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto 1.

5 También se entiende que cuando se usa la frase "solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables" o la frase "solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable" al hacer referencia al Compuesto 1 que son sales, esta abarca solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de tales sales.

Será evidente para los expertos en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como el componente activo, ya sea el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este o como un hidrato o solvato de este. Además, diversos hidratos y solvatos del Compuesto 1 y sus sales encontrarán uso como productos intermedios en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Los procedimientos típicos para preparar e identificar hidratos y solvatos adecuados, además de los mencionados en la presente, son bien conocidos por los expertos en la técnica; Ver, por ejemplo, las páginas 202-209 de K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," en: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1999. Por 10 consiguiente, un aspecto de la presente descripción se refiere a los procedimientos de prescripción y/o administración de hidratos y solvatos del Compuesto 1 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden aislarse y caracterizarse mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopía de masas-TGA, espectroscopía infrarroja-TGA, difracción de rayos X en polvo (XRPD), valoración Karl Fisher, difracción de rayos X de alta resolución y similares. Existen varias entidades comerciales que brindan servicios rápidos y eficaces para identificar 15 solvatos e hidratos de manera rutinaria. Los ejemplos de empresas que ofrecen estos servicios incluyen Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) y Aptuit (Greenwich, CT).

La presente descripción incluye todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos, sales, solvatos e hidratos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Un aspecto de la presente invención incluye cada combinación de uno o más átomos en los presentes 20 compuestos, sales, solvatos e hidratos que se reemplaza con un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número de masa diferente. Uno de tales ejemplos es la sustitución de un átomo que es el isótopo más naturalmente abundante, tal como ¹H o ¹²C, encontrado en uno de los presentes compuestos, sales, solvatos e hidratos, con un átomo diferente que no es el isótopo más naturalmente abundante, tal como ²H o ³H (al reemplazar ¹H), o ¹¹C, ¹³C o ¹⁴C (al 25 reemplazar ¹²C). Cuando un reemplazo tal ha tenido lugar, se denomina comúnmente como marcado isotópicamente. El marcaje isotópico de los presentes compuestos, sales, solvatos e hidratos puede lograrse mediante el uso de cualquiera de una variedad de diferentes procedimientos sintéticos conocidos por los expertos en la técnica y se les atribuye la 30 comprensión de los procedimientos sintéticos y los reactivos disponibles necesarios para realizar tal marcaje isotópico. A modo de ejemplo general, y entre otros, los isótopos de hidrógeno incluyen ²H (deuterio) y ³H (tritio). Los isótopos de carbono incluyen ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C. Los isótopos de nitrógeno incluyen ¹³N y ¹⁵N. Los isótopos de oxígeno incluyen ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O. Un isótopo de flúor incluye ¹⁸F. Un isótopo de azufre incluye ³⁵S. Un isótopo de cloro incluye ³⁶Cl. Los isótopos 35 de bromo incluyen ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br y ⁸²Br. Los isótopos de yodo incluyen ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I. Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones, tales como las preparadas durante la síntesis, la preformulación y similares, y 40 composiciones farmacéuticas, tales como las preparadas con la intención de usar en un mamífero para el tratamiento de uno o más de los trastornos descritos en la presente descripción, que comprende uno o más de los presentes compuestos, sales, solvatos e hidratos en donde se perturba la distribución de origen natural de los isótopos en la composición. Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, 45 sales, solvatos e hidratos, como se describen en la presente descripción en donde el compuesto está enriquecido en una o más posiciones con un isótopo distinto del isótopo más naturalmente abundante. Los procedimientos están disponibles con facilidad para medir tales perturbaciones o enriquecimientos de isótopos, tales como la espectrometría de masas, y para los isótopos que son radioisótopos, existen procedimientos adicionales, tales como los detectores de radio utilizados en conexión con HPLC o GC.

AUC: Como se usa en la presente descripción, "AUC" se refiere al área bajo la curva, o la integral, de la concentración plasmática de un ingrediente o metabolito farmacéutico activo a lo largo del tiempo después de un evento de dosificación.

AUC_{0-t}: Como se usa en la presente descripción, "AUC_{0-t}" es la integral bajo la curva de concentración plasmática desde el tiempo 0 (dosificación) al tiempo "t".

AUC_{0-∞}: Como se usa en la presente descripción, "AUC_{0-∞}" es el AUC desde el tiempo 0 (dosificación) al tiempo infinito. A menos que se indique lo contrario, AUC se refiere a AUC_{0-∞}.

Cmáx: Como se usa en la presente descripción, Cmáx (o C_{máx}) es un parámetro farmacocinético que indica la concentración plasmática y sanguínea observada máxima después del suministro de un ingrediente farmacéutico activo. 55 La Cmáx se produce en el momento de la concentración plasmática máxima, t_{máx}.

t_{máx}: Como se usa en la presente descripción, "t_{máx}" es un parámetro farmacocinético que indica el tiempo hasta la concentración plasmática y sanguínea observada máxima después del suministro de un ingrediente farmacéutico activo

t_{1/2}: Como se usa en la presente descripción, "t_{1/2}" o "vida media plasmática" o "vida media de eliminación" o similares es un parámetro farmacocinético que indica la vida media aparente de la fase terminal plasmática, es decir, el tiempo después de que se complete la absorción y distribución de un fármaco, para que la concentración plasmática caiga a la mitad.

Como se usa en la presente descripción, "una sustancia que tiene un índice terapéutico estrecho" significa una sustancia que cae dentro de cualquier definición de índice terapéutico estrecho promulgada por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos o cualquier agencia sucesora de esta, por ejemplo, una sustancia que tiene una diferencia de menos de 2 veces en los valores de dosis letal media (LD50) y de dosis efectiva media (DE50) o que tiene una diferencia de menos de 2 veces en la concentración tóxica mínima y la concentración eficaz mínima en la sangre; y para los cuales el uso seguro y eficaz de la sustancia requiere un ajuste de dosis cuidadoso y monitorización del paciente.

Como se usa en la presente descripción, una sustancia es un "sustrato" de actividad enzimática cuando puede transformarse químicamente por acción de la enzima sobre la sustancia. "Actividad enzimática" se refiere ampliamente a la actividad específica de la enzima (es decir, la velocidad a la que la enzima transforma un sustrato por mg o mol de enzima) así como también al efecto metabólico de tales transformaciones. Por lo tanto, una sustancia es un "inhibidor" de la actividad enzimática cuando la actividad específica o el efecto metabólico de la actividad específica de la enzima puede disminuir por la presencia de la sustancia, sin hacer referencia al mecanismo preciso de tal disminución. Por ejemplo, una sustancia puede ser un inhibidor de la actividad enzimática por inhibición competitiva, no competitiva, alostérica o de otro tipo de inhibición enzimática, al disminuir la expresión de la enzima u otros mecanismos directos o indirectos. De manera similar, una sustancia es un "inductor" de la actividad enzimática cuando la actividad específica o el efecto metabólico de la actividad específica de la enzima puede aumentarse con la presencia de la sustancia, sin hacer referencia al mecanismo preciso de tal aumento. Por ejemplo, una sustancia puede ser un inductor de la actividad enzimática al aumentar la velocidad de reacción, al aumentar la expresión de la enzima, mediante la activación alostérica u otros mecanismos directos o indirectos. Cualquiera de estos efectos sobre la actividad enzimática puede ocurrir a una concentración dada de agente activo en una sola muestra, donante o paciente sin tener en cuenta la importancia clínica. Es posible que una sustancia sea un sustrato, inhibidor o inductor de una actividad enzimática. Por ejemplo, la sustancia puede ser un inhibidor de la actividad enzimática por un mecanismo y un inductor de la actividad enzimática por otro mecanismo. La función (sustrato, inhibidor o inductor) de la sustancia con respecto a la actividad de una enzima puede depender de las condiciones ambientales. Pueden encontrarse listas de inhibidores, inductores y sustratos para CYP3A4, por ejemplo, en http://www.genemedrx.com/Cytochrome_P450_Metabolism_Table.php y otros sitios.

Cuando se usa un número entero en un procedimiento descrito en la presente, el término "alrededor de" se puede insertar antes del número entero.

A lo largo de esta descripción, a menos que el contexto indique lo contrario, se entenderá que la palabra "comprender" o variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implican la inclusión de una etapa, elemento o número entero, o grupo de etapas, elementos o números enteros indicados, pero no la exclusión de cualquier otra etapa, elemento o número entero, o grupo de elementos o números enteros.

A lo largo de esta descripción, a menos que se establezca específicamente lo contrario o que el contexto requiera lo contrario, debe considerarse que la referencia a una sola etapa, composición de materia, grupo de etapas o grupo de composiciones de materia abarca una y una pluralidad (es decir, una o más) de esas etapas, composiciones de materia, grupos de etapas o grupo de composiciones de materia.

En la presente descripción se proporcionan procedimientos de coadministración del Compuesto 1 con otro fármaco. También se proporcionan en la presente descripción procedimientos para reducir la dosificación del Compuesto 1 cuando se coadministra con otro fármaco. También se proporcionan en la presente descripción procedimientos para reducir la dosificación de otro fármaco cuando se coadministra con el Compuesto 1. También se proporcionan en la presente descripción procedimientos para interrumpir la administración del Compuesto 1 cuando a un individuo se le administra otro fármaco. También se proporcionan en la presente descripción procedimientos para interrumpir la administración de otro fármaco cuando a un individuo se le administra el Compuesto 1. También se proporcionan en la presente descripción procedimientos para continuar la administración del Compuesto 1 cuando a un individuo se le administra otro fármaco. También se proporcionan en la presente descripción procedimientos para continuar la administración de otro fármaco cuando a un individuo se le administra el Compuesto 1. También se proporcionan en la presente descripción procedimientos de monitorización de un individuo al que se coadministra el Compuesto 1 y otro fármaco. También se proporcionan en la presente descripción procedimientos para ajustar la dosificación del Compuesto 1 cuando se coadministra con otro fármaco. También se proporcionan en la presente descripción procedimientos para ajustar la dosificación de otro fármaco cuando se coadministra con el Compuesto 1. También se proporcionan en la presente descripción procedimientos que implican combinaciones de los procedimientos anteriores.

En algunas modalidades, el procedimiento no es específico del género.

En algunas modalidades, al individuo también se le administra uno o más agentes elegidos independientemente de corticosteroides orales y aminosalicilatos.

- 5 En algunas modalidades, no se administra al individuo uno o más agentes elegidos independientemente de natalizumab, efalizumab y rituximab. En algunas modalidades, la administración del Compuesto 1 no se inicia si al individuo se le administra uno o más agentes elegidos independientemente de natalizumab, efalizumab y rituximab. En algunas modalidades, la administración del Compuesto 1 se interrumpe si al individuo se le administra uno o más agentes elegidos independientemente de natalizumab, efalizumab y rituximab. En algunas modalidades, la dosis del Compuesto 1 se reduce si al individuo se le administra uno o más agentes elegidos independientemente de natalizumab, efalizumab y rituximab.
- 10 En algunas modalidades, al individuo no se le ha administrado un agente biológico. En algunas modalidades, al individuo no se le han administrado dos o más agentes biológicos. En algunas modalidades, al individuo no se le han administrado tres o más agentes biológicos. En algunas modalidades, al individuo no se le administra un agente biológico. En algunas modalidades, al individuo no se le administran dos o más agentes biológicos. En algunas modalidades, al individuo no se le administran tres o más agentes biológicos.
- 15 En algunas modalidades, la dosis estándar se administra sin ajuste de dosis; y el individuo no experimenta un evento adverso grave relacionado.
- 20 En algunas modalidades, el Compuesto 1 no se administra al individuo 1 si el individuo tiene una infección activa. En algunas modalidades, la infección activa es una infección activa grave. En algunas modalidades, el procedimiento comprende además monitorear al individuo para detectar una infección activa. En algunas modalidades, el procedimiento comprende además interrumpir la administración si el individuo desarrolla una infección activa.
- 25 En algunas modalidades, el procedimiento comprende además monitorizar para detectar eventos adversos durante la administración del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, interrumpir o terminar la administración del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 30 En algunas modalidades, el tratamiento comprende además monitorizar la frecuencia cardíaca durante la administración, monitorizar la función pulmonar durante la administración o monitorizar la función hepática durante la administración.
- 35 En algunas modalidades, el tratamiento comprende además monitorizar la frecuencia cardíaca durante la administración. En algunas modalidades, el tratamiento comprende además monitorizar la función pulmonar durante la administración. En algunas modalidades, el tratamiento comprende además monitorizar la función hepática durante la administración.
- 40 En algunas modalidades, el procedimiento reduce la incidencia y la gravedad de los eventos adversos resultantes del tratamiento del trastorno asociado con el receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P₁). En algunas modalidades, el evento adverso es un evento adverso grave.
- 45 En algunas modalidades, el evento adverso grave se selecciona de leucopenia, estreñimiento, diarrea, náuseas, dolor abdominal, neutropenia, vómitos, dolor de espalda y trastornos menstruales.
- 50 En algunas modalidades, el procedimiento no da como resultado efectos adversos graves.
- 55 En algunas modalidades, la dosis estándar se administra sin inducir sustancialmente una reducción aguda de la frecuencia cardíaca o bloqueo cardíaco en el individuo.
- 60 En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin provocar una reducción de más de 6 lpm en la frecuencia cardíaca.
- 65 En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin un efecto de primera dosis sobre la frecuencia cardíaca como se observa con otros moduladores del receptor S1P. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin un efecto de primera dosis sobre la conducción AV como se observa con otros moduladores del receptor S1P.
- 70 En algunas modalidades, al individuo se le administró previamente al menos un agente seleccionado de: un antagonista de TNF, un antagonista de integrina y un agente inmunosupresor.
- 75 En algunas modalidades, el individuo tuvo una respuesta inadecuada con, perdió la respuesta, o fue intolerante a al menos un agente.

- En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante el período anterior de 3 meses, una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a al menos un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF α y antagonistas de integrina. En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante el período anterior de 6 meses, una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a al menos un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF α y antagonistas de integrina. En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante el período anterior de 9 meses, una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a al menos un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF α y antagonistas de integrina. En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante el período anterior de 1 año, una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia de al menos un agente seleccionado entre 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF α y antagonistas de integrina. En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante el período anterior de 2 años, una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a al menos un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF α y antagonistas de integrina. En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante el período anterior de 3 años, una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a al menos un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF α y antagonistas de integrina. En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante el período anterior de 4 años, una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a al menos un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF α y antagonistas de integrina. En algunas modalidades, el individuo había demostrado, durante el período anterior de 5 años, una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a al menos un agente seleccionado de 5-aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de TNF α y antagonistas de integrina.
- En algunas modalidades, la dosis estándar se administra sin ajuste de dosis.
- En algunas modalidades, el tratamiento comprende inducir y/o mantener la respuesta clínica; mejorar la apariencia endoscópica de la mucosa; y/o inducir y/o mantener la remisión clínica.
- En algunas modalidades, el tratamiento comprende inducir y/o mantener una mejoría histológica.
- En algunas modalidades, el tratamiento comprende inducir y/o mantener la remisión histológica.
- En algunas modalidades, el tratamiento comprende inducir y/o mantener la curación de la mucosa.
- En algunas modalidades, antes de la administración el individuo tiene una puntuación de la Clínica Mayo de 3 componentes de al menos 6.
- En algunas modalidades, el procedimiento da como resultado una mejoría de la puntuación de la Clínica Mayo de 3 componentes del individuo. En algunas modalidades, el procedimiento da como resultado una mejoría de la puntuación de la Clínica Mayo de 2 componentes del individuo. En algunas modalidades, el procedimiento da como resultado una mejoría de la puntuación de la Clínica Mayo total del individuo.
- En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria, *por ejemplo*, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa, el tratamiento da como resultado la mejoría de la endoscopía, *por ejemplo*, al mejorar el aspecto endoscópico de la mucosa.
- En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria, *por ejemplo*, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa, el tratamiento da como resultado la inducción de la remisión clínica. En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria, *por ejemplo*, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa, el tratamiento da como resultado el mantenimiento de la remisión clínica. En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria, *por ejemplo*, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa, el tratamiento da como resultado la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica.
- En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria, *por ejemplo*, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa, el tratamiento da como resultado la inducción de una respuesta clínica. En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria, *por ejemplo*, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa, el tratamiento da como resultado el mantenimiento de la respuesta clínica. En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria, *por ejemplo*, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa, el tratamiento da como resultado la inducción y el mantenimiento de la respuesta clínica.

- En algunas modalidades, el tratamiento reduce el recuento de linfocitos en el individuo en al menos un 40 %. En algunas modalidades, el tratamiento reduce el recuento de linfocitos en el individuo en al menos un 45 %, 50 %, 55 %, 60 % o 65 %.

5 En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, como colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa, el tratamiento da como resultado una remisión sin corticosteroides.

10 En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, como colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa, el tratamiento da como resultado una remisión endoscópica.

15 En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa, el tratamiento da como resultado una mejora en el sangrado rectal.

20 En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa, el tratamiento da como resultado la curación histológica.

25 En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa, el tratamiento da como resultado una mejora en la frecuencia de las deposiciones.

30 En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa, el tratamiento comprende además monitorizar el nivel de calprotectina fecal.

35 En algunas modalidades del procedimiento de tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria, por ejemplo, colitis ulcerosa, tal como colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa, el tratamiento comprende además la monitorización del nivel de proteína C reactiva (PCR).

40 En algunas modalidades, el tratamiento es reducir un signo y/o síntoma de colitis ulcerosa. En algunas modalidades, el tratamiento es reducir un signo de colitis ulcerosa. En algunas modalidades, el tratamiento es reducir un síntoma de colitis ulcerosa. En algunas modalidades, el tratamiento es reducir un signo y/o síntoma de la enfermedad de Crohn. En algunas modalidades, el tratamiento es reducir un síntoma de la enfermedad de Crohn. En algunas modalidades, el tratamiento es reducir un síntoma de la enfermedad de Crohn.

45 En algunas modalidades, el tratamiento es inducir y/o mantener la remisión clínica. En algunas modalidades, el tratamiento es inducir y mantener la remisión clínica. En algunas modalidades, el tratamiento es inducir y mantener la remisión clínica y la respuesta clínica. En algunas modalidades, el tratamiento es inducir y mantener la remisión clínica y la respuesta clínica. En algunas modalidades, el tratamiento es inducir y mantener la curación de la mucosa. En algunas modalidades, el tratamiento es inducir y mantener la remisión clínica y la curación de la mucosa. En algunas modalidades, el tratamiento es inducir y mantener la curación de la mucosa. En algunas modalidades, el tratamiento es inducir y mantener la remisión clínica. En algunas modalidades, el tratamiento es inducir la remisión clínica.

50 En algunas modalidades, el tratamiento es inducir la curación de la mucosa. En algunas modalidades, el tratamiento es mantener la remisión clínica. En algunas modalidades, el tratamiento es mantener la curación de la mucosa. En algunas modalidades, el tratamiento es lograr y/o mantener la remisión clínica en los respondedores a la inducción. En algunas modalidades, el tratamiento es lograr y mantener la remisión clínica en los respondedores a la inducción. En algunas modalidades, el tratamiento es lograr la remisión clínica en los respondedores a la inducción. En algunas modalidades, el tratamiento es mantener la remisión clínica en los respondedores a la inducción. En algunas modalidades, el tratamiento es inducir y/o mantener la respuesta clínica. En algunas modalidades, el tratamiento es inducir y mantener la respuesta clínica. En algunas modalidades, el tratamiento es inducir una respuesta clínica. En algunas modalidades, el tratamiento es mantener la respuesta clínica. En algunas modalidades, el tratamiento es mejorar la respuesta clínica. En algunas modalidades, el tratamiento es mejorar la respuesta endoscópica. En algunas modalidades, el tratamiento es mantener la mejoría endoscópica. En algunas modalidades, el tratamiento es lograr una mejoría endoscópica. En algunas modalidades, el tratamiento es mejorar la remisión endoscópica. En algunas modalidades, el tratamiento es mantener la remisión endoscópica. En algunas modalidades, el tratamiento es inducir la curación histológica. En algunas modalidades, el tratamiento es mantener la curación histológica. En algunas modalidades, el tratamiento es mejorar la frecuencia de las deposiciones. En algunas modalidades, tratar es mantener una mejora en la frecuencia de las deposiciones. En algunas modalidades, el tratamiento mejora el aspecto endoscópico de la mucosa. En

- | | |
|----|--|
| 5 | algunas modalidades, tratar es mantener la mejora endoscópica de la mucosa. En algunas modalidades, el tratamiento es mejorar el aspecto endoscópico de la mucosa durante la inducción. En algunas modalidades, el tratamiento elimina la necesidad del uso de corticosteroides. En algunas modalidades, el tratamiento permite un uso reducido de corticosteroides. En algunas modalidades, el tratamiento permite el uso de una dosis más baja de un corticosteroide. En algunas modalidades, el tratamiento es lograr una remisión sin corticosteroides. En algunas modalidades, el tratamiento es mantener una remisión sin corticosteroides. En algunas modalidades, el tratamiento es mejorar el sangrado rectal. En algunas modalidades, el tratamiento es mantener la mejoría del sangrado rectal. En algunas modalidades, el tratamiento es mejorar la subpuntuación endoscópica. En algunas modalidades, el tratamiento es mantener la mejoría en la subpuntuación endoscópica. |
| 10 | En algunas modalidades, la colitis ulcerosa se ha diagnosticado mediante el uso de una puntuación de la Clínica Mayo de 2 componentes. Por ejemplo, en algunas modalidades, la colitis ulcerosa se ha diagnosticado mediante el uso de una puntuación que varía de 0 a 9 para hemorragia rectal y hallazgos endoscópicos. En algunas modalidades, la colitis ulcerosa se ha diagnosticado mediante el uso de una puntuación de la Clínica Mayo de 3 componentes. Por ejemplo, en algunas modalidades, la colitis ulcerosa se ha diagnosticado mediante el uso de una puntuación que varía de 0 a 9 para la frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal y hallazgos endoscópicos. En algunas modalidades, la colitis ulcerosa se ha diagnosticado mediante el uso de una puntuación de Mayo total. Por ejemplo, en algunas modalidades, la colitis ulcerosa se ha diagnosticado mediante el uso de una puntuación que varía de 0 a 12 para la frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal, hallazgos endoscópicos y evaluación global del médico. |
| 15 | En algunas modalidades, la mejoría de la colitis ulcerosa se mide mediante el uso de una puntuación de la Clínica Mayo de 2 componentes. En algunas modalidades, la mejoría de la colitis ulcerosa se mide mediante el uso de una puntuación de la Clínica Mayo de 3 componentes. En algunas modalidades, la mejoría de la colitis ulcerosa se mide mediante el uso de una puntuación de Mayo total. En algunas modalidades, la mejoría de la colitis ulcerosa se mide mediante la remisión clínica. En algunas modalidades, la mejoría de la colitis ulcerosa se mide mediante la reducción de linfocitos. En algunas modalidades, la mejoría de la colitis ulcerosa se mide mediante la mejoría endoscópica. En algunas modalidades, la mejoría de la colitis ulcerosa se mide mediante la puntuación de Mayo de 6 puntos. Por ejemplo, en algunas modalidades, la mejoría de la colitis ulcerosa se mide mediante la frecuencia de las deposiciones y el sangrado rectal. En algunas modalidades, la mejoría de la colitis ulcerosa es estadísticamente significativa. |
| 20 | En algunas modalidades, el Compuesto 1 no se recomienda en un individuo con una infección grave activa. En algunas modalidades, el Compuesto 1 no se recomienda en un individuo con una infección activa. En algunas modalidades, el Compuesto 1 no se recomienda en un individuo con una infección grave. En algunas modalidades, el Compuesto 1 no se recomienda en un individuo con una infección grave activa hasta que la infección esté controlada. En algunas modalidades, el Compuesto 1 no se recomienda en un individuo con una infección activa hasta que la infección esté controlada. En algunas modalidades, el Compuesto 1 no se recomienda en un individuo con una infección grave hasta que la infección esté controlada. En algunas modalidades, la administración del Compuesto 1 no se inicia durante una infección activa. En algunas modalidades, se monitoriza la infección de un individuo. En algunas modalidades, la administración del Compuesto 1 se detiene si un individuo desarrolla una infección. En algunas modalidades, la administración del Compuesto 1 se detiene si la infección se vuelve grave. En algunas modalidades, se interrumpe la administración del Compuesto 1 si un individuo desarrolla una infección. En algunas modalidades, el Compuesto 1 no se administra a un individuo con una infección. En algunas modalidades, el Compuesto 1 no se administra durante una infección activa. En algunas modalidades, la administración del Compuesto 1 no se inicia durante la infección activa; un individuo es monitorizado si se desarrolla una infección durante la administración; y la administración se detiene si la infección se vuelve grave. En algunas modalidades, una infección es leve. En algunas modalidades, una infección es moderada. En algunas modalidades, una infección es grave. En algunas modalidades, una infección es severa. En algunas modalidades, una infección es un evento adverso severo. En algunas modalidades, una infección es una infección respiratoria. |
| 25 | En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin provocar un evento adverso grave. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin provocar un evento adverso grave relacionado con la frecuencia cardíaca. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin provocar un evento adverso grave relacionado con el cambio de la frecuencia cardíaca. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin provocar un evento adverso grave relacionado con la frecuencia cardíaca elevada. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin provocar un evento adverso grave relacionado con la bradicardia. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin provocar un evento adverso grave relacionado con el bloqueo AV. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin provocar un evento adverso grave relacionado con la conducción de AV. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin provocar bradicardia. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin provocar bloqueo AV. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin provocar una disminución más que leve en la frecuencia cardíaca el primer día de tratamiento (por ejemplo, >10 lpm). En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin un efecto de primera dosis observado con otros moduladores del receptor S1P. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin un efecto cardiovascular de primera dosis observado con otros moduladores del receptor S1P. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin cambios sintomáticos en la frecuencia cardíaca. En algunas modalidades, |
| 30 | |
| 35 | |
| 40 | |
| 45 | |
| 50 | |
| 55 | |

el Compuesto 1 se administra sin cambios sintomáticos en el ritmo cardíaco. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin requerir ajuste de dosis para evitar el efecto de la primera dosis observado con otros moduladores del receptor S1P.

- 5 En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar una prueba de función hepática (LFT). En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin provocar una LFT elevada. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar ALT. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar AST. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar ALT >3X ULN. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar ALT >2X ULN. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar ALT >1,5X ULN. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar AST >3X ULN. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar AST >2,5X ULN. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar AST >1,5X ULN. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar la bilirrubina. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar la bilirrubina >2,5X ULN. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar la bilirrubina >2X ULN. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar la bilirrubina >1,5X ULN. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar la gamma-glutamil transferasa (GGT). En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar GGT >3X ULN. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar GGT >2,5X ULN. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar GGT >2X ULN. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin aumentar GGT >1,5X ULN.

En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin provocar una anomalía en una prueba de función pulmonar. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra sin provocar edema macular.

- 25 En algunas modalidades, el individuo ha tenido una respuesta inadecuada, ha perdido la respuesta o ha sido intolerante a, o ha demostrado dependencia a otro agente para el tratamiento de una enfermedad intestinal inflamatoria. En algunas modalidades, el individuo ha tenido una respuesta inadecuada con el otro agente para el tratamiento de una enfermedad intestinal inflamatoria. En algunas modalidades, el individuo ha perdido la respuesta a otro agente para el tratamiento de una enfermedad intestinal inflamatoria. En algunas modalidades, el individuo era intolerante a otro agente para el tratamiento de una enfermedad intestinal inflamatoria. En algunas modalidades, el individuo requiere una terapia continua con esteroides. En algunas modalidades, el otro agente es al menos un agente seleccionado de: un antagonista del factor de necrosis tumoral (TNF), un corticosteroide, un antagonista de integrina y un agente inmunosupresor y un aminosalicilato.

- 30 En algunas modalidades, el individuo ha tenido una respuesta inadecuada, ha perdido la respuesta o ha sido intolerante a una terapia convencional. En algunas modalidades, el individuo ha tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. En algunas modalidades, el individuo ha perdido la respuesta a la terapia convencional. En algunas modalidades, el individuo ha sido intolerante a la terapia convencional. En algunas modalidades, la terapia convencional se selecciona de: al menos un agente seleccionado de: un antagonista del factor de necrosis tumoral (TNF), un corticosteroide, un antagonista de integrina y un agente inmunosupresor y un aminosalicilato.

- 35 En algunas modalidades, al individuo se le administró previamente un corticosteroide y/o un aminosalicilato. En algunas modalidades, al individuo se le administró previamente un antagonista del factor de necrosis tumoral (TNF), un antagonista de integrina y/o un agente inmunosupresor.
- 40 En algunas modalidades, el corticosteroide es un corticosteroide oral. En algunas modalidades, el antagonista de TNF es un bloqueador de TNF- α . En algunas modalidades, el aminosalicilato es un 5-aminoacilato. En algunas modalidades, el antagonista de la integrina se denomina un antagonista del receptor de integrina. En algunas modalidades, el antagonista de TNF se denomina un bloqueador de TNF. En algunas modalidades, el agente inmunosupresor se denomina un inmunomodulador. En algunas modalidades, la terapia convencional anterior se denomina un tratamiento previo.

- 45 En algunas modalidades, no se administra al individuo una dosis terapéutica de una tiopurina. En algunas modalidades, no se administra al individuo una dosis terapéutica de azatioprina. En algunas modalidades, no se administra al individuo una dosis terapéutica de 6-mercaptopurina. En algunas modalidades, no se administra al individuo una dosis terapéutica de tioguanina (también conocida como tioguanina o 6-tioguanina).

- 50 En algunas modalidades, el inhibidor es un inhibidor moderado. En algunas modalidades, el inhibidor es un inhibidor fuerte. En algunas modalidades, el inductor es un inductor moderado. En algunas modalidades, el inductor es un inductor fuerte.

En algunas modalidades, se tiene precaución cuando el Compuesto 1 se coadministra con un sustrato de CYP. En algunas modalidades, se tiene precaución cuando el Compuesto 1 se coadministra con un sustrato de UGT. En algunas modalidades, se tiene precaución cuando el Compuesto 1 se coadministra con un sustrato de OAT. En algunas modalidades, se tiene precaución cuando el Compuesto 1 se coadministra con inhibidores fuertes. En algunas

- modalidades, el inhibidor fuerte es un inhibidor de CYP fuerte. En algunas modalidades, el inhibidor fuerte es un CYP2C8. En algunas modalidades, se tiene precaución cuando el Compuesto 1 se coadministra con inhibidores moderados. En algunas modalidades, el inhibidor moderado es un inhibidor moderado de CYP. En algunas modalidades, el inhibidor moderado es un inhibidor de CYP2C9. En algunas modalidades, se tiene precaución cuando el Compuesto 1 se coadministra con inductores potentes. En algunas modalidades, el inhibidor fuerte es un inductor de CYP fuerte. En algunas modalidades, se tiene precaución cuando el Compuesto 1 se coadministra con inductores moderados. En algunas modalidades, el inductor moderado es un inhibidor de CYP moderado. En algunas modalidades, el inductor moderado es un inductor de CYP2C8. En algunas modalidades, el inductor moderado es un inductor de CYP2C9.
- 5 En algunas modalidades, la dosis del Compuesto 1 está limitada cuando se usa con un sustrato de CYP. En algunas modalidades, la dosis del Compuesto 1 está limitada cuando se usa un sustrato de UGT. En algunas modalidades, la dosis del Compuesto 1 está limitada cuando se usa con un sustrato de OAT. En algunas modalidades, la dosis del Compuesto 1 está limitada, o está limitada a aproximadamente, no excede, o no excede aproximadamente, 0,5, 0,6, 0,7, 0,75, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,75, 1,8, 1,9, o 2,0 mg. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra a la dosis más baja cuando se usa con un inhibidor fuerte. En algunas modalidades, la dosis de Compuesto 1 está limitada cuando se usa con inhibidores moderados. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra a la dosis más baja cuando se usa con un inhibidor moderado. En algunas modalidades, la dosis más baja es la dosis eficaz más baja. En algunas modalidades, la dosis más baja es la dosis más baja comercializada. En algunas modalidades, la dosis más baja es la dosis más baja comercializada en los Estados Unidos. En algunas modalidades, la dosis más baja del Compuesto 1 es, o es aproximadamente, 0,5, 0,6, 0,7, 0,75, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,75, 1,8, 1,9, o 2,0 mg.
- 10 En algunas modalidades, la dosis de un compuesto coadministrado está limitada cuando se usa con el Compuesto 1. En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un sustrato de CYP. En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un sustrato de UGT. En algunas modalidades, la dosis de un compuesto coadministrado es un sustrato de OAT. En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un inductor fuerte. En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un inductor moderado. En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un inhibidor fuerte. En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un inhibidor moderado. En algunas modalidades, el compuesto coadministrado se administra a la dosis más baja. En algunas modalidades, la dosis más baja es la dosis eficaz más baja. En algunas modalidades, la dosis más baja es la dosis más baja comercializada. En algunas modalidades, la dosis más baja es la dosis más baja comercializada en los Estados Unidos.
- 15 20
- 25 En algunas modalidades, la dosis de un compuesto coadministrado está limitada cuando se usa con el Compuesto 1. En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un sustrato de CYP. En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un sustrato de UGT. En algunas modalidades, la dosis de un compuesto coadministrado es un sustrato de OAT. En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un inductor fuerte. En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un inductor moderado. En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un inhibidor fuerte. En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un inhibidor moderado. En algunas modalidades, el compuesto coadministrado se administra a la dosis más baja. En algunas modalidades, la dosis más baja es la dosis eficaz más baja. En algunas modalidades, la dosis más baja es la dosis más baja comercializada. En algunas modalidades, la dosis más baja es la dosis más baja comercializada en los Estados Unidos.
- 30
- 35
- 40
- 45
- Algunas modalidades proporcionan un procedimiento de tratamiento seguro de un individuo con ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 50
- 55
- Algunas modalidades proporcionan un procedimiento para administrar de forma segura ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- Algunas modalidades proporcionan un procedimiento para administrar una dosis diaria del Compuesto 1 cuando un individuo recibe concomitantemente un sustrato de CYP, sustrato de OAT o sustrato de UGT. En algunas modalidades, la dosis diaria del Compuesto 1 es no más que o no más que aproximadamente, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,75, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,75, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,25, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,75, 2,8, 2,9, o 3,0 mg, En

algunas modalidades, la dosis diaria del Compuesto 1 es menor que o menor que aproximadamente, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,75, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,75, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,25, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,75, 2,8, 2,9, o 3,0 mg.

En algunas modalidades, el sustrato de CYP es un sustrato de CYP2C8.

5 En algunas modalidades, el sustrato de CYP es un sustrato de CYP2C9.

En algunas modalidades, el sustrato de UGT es un sustrato de UGT1A1.

En algunas modalidades, el sustrato de UGT es un sustrato de UGT1A4.

En algunas modalidades, el sustrato de UGT es un sustrato de UGT1A6.

En algunas modalidades, el sustrato de UGT es un sustrato de UGT1A7.

10 En algunas modalidades, el sustrato de OAT es un sustrato de OATP1B1.

En algunas modalidades, el sustrato de OAT es un sustrato de OATP1B3.

En algunas modalidades, el sustrato de OAT es un sustrato de OAT1.

En algunas modalidades, el sustrato de OAT es un sustrato de OAT3.

15 En algunas modalidades, el inhibidor de CYP2C8, inhibidor de CYP2C9, inductor de CYP2C8 o inductor de CYP2C9 es fluconazol.

En algunas modalidades, el inhibidor de CYP2C8, inhibidor de CYP2C9, inductor de CYP2C8 o inductor de CYP2C9 es gemfibrozil.

En algunas modalidades, el inhibidor de CYP2C8, inhibidor de CYP2C9, inductor de CYP2C8 o inductor de CYP2C9 es rifampin.

20 En algunas modalidades, el sustrato de OATP1B1 es rifampin.

En algunas modalidades, el sustrato de OATP1B3 es rifampin.

En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un inhibidor de CYP2C8.

En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un inductor de CYP2C8.

En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un inhibidor de CYP2C9.

25 En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es un inductor de CYP2C9.

En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es fluconazol.

En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es gemfibrozil.

En algunas modalidades, el compuesto coadministrado es rifampin.

30 En algunas modalidades, menor que la cantidad que se administraría a un paciente al que tampoco se le administra un sustrato de CYP, sustrato de OAT, sustrato de UGT, inhibidor de CYP2C8, inhibidor de CYP2C9, inductor de CYP2C8, inductor de CYP2C9, inhibidor de UGT1A1 o inhibidor de UGT1A6 es aproximadamente, al menos, o al menos aproximadamente, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 778, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, o 90 % menor que la cantidad que se administraría a un paciente al que no se le administra un sustrato de CYP, sustrato de OAT, sustrato de UGT, inhibidor de CYP2C8, inhibidor de CYP2C9, inductor de CYP2C8, inductor de CYP2C9, inhibidor de UGT1A1 o inhibidor de UGT1A6.

35 En algunas modalidades, menor que la cantidad que se administraría a un paciente al que tampoco se le administra un sustrato de CYP, sustrato de OAT, sustrato de UGT, inhibidor de CYP2C8, inhibidor de CYP2C9, inductor de CYP2C8, inductor de CYP2C9, inhibidor de UGT1A1 o inhibidor de UGT1A6 es aproximadamente, al menos, o al menos aproximadamente, 0,1, 0,2, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,75, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,25, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,75, 1,8,

1,9, o 2,0 mg menor que la cantidad que se administraría a un paciente al que tampoco se le administra un sustrato de CYP, sustrato de OAT, sustrato de UGT, inhibidor de CYP2C8, inhibidor de CYP2C9, inductor de CYP2C8, inductor de CYP2C9, inhibidor de UGT1A1 o inhibidor de UGT1A6.

5 Se ha demostrado que los agonistas del receptor S1P que tienen actividad agonista sobre el receptor S1P₁ inducen linfopenia rápidamente y reversiblemente (también denominada disminución de linfocitos periféricos (PLL); Hale y otros, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3351-3355, 2004). Esto se acompaña de inmunosupresión clínicamente útil en virtud del secuestro de células T y B en tejido linfoide secundario (ganglios linfáticos y placas de Peyer) y, por lo tanto, aparte de los sitios de inflamación e injertos de órganos (Rosen y otros, *Immunol. Rev.*, 195:160-177, 2003; Schwab y otros, *Nature Immunol.*, 8:1295-1301, 2007). Se considera que este secuestro de linfocitos, por ejemplo en los ganglios linfáticos, es una consecuencia del antagonismo funcional concurrente impulsado por agonistas del receptor S1P₁ en las células T (por lo que se reduce la capacidad de S1P para movilizar la salida de las células T de los ganglios linfáticos) y agonismo persistente del receptor S1P₁ en el endotelio de los ganglios linfáticos (de manera que aumenta la función de barrera que se opone a la transmigración de los linfocitos) (Matloubian y otros, *Nature*, 427: 355-360, 2004; Baumruker y otros, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007). Se ha informado que el agonismo del receptor S1P₁ solo es suficiente para lograr el secuestro de linfocitos (Sanna y otros, *J. Biol. Chem.*, 279:13839-13848, 2004) y que esto ocurre sin deterioro de las respuestas inmunitarias a infección sistémica (Brinkmann y otro, *Transplantation*, 72:764-769, 2001; Brinkmann y otros, *Transplant. Proc.*, 33:530-531, 2001).

20 El agonismo de los receptores endoteliales S1P₁ tiene un papel más amplio en la promoción de la integridad vascular está respaldado por el trabajo que implica al receptor S1P₁ en la integridad capilar en la piel y el pulmón de ratones (Sanna y otros, *Nat. Chem. Biol.*, 2:434-441, 2006). La integridad vascular puede verse comprometida por procesos inflamatorios, por ejemplo, los que pueden derivarse de sepsis, traumatismo mayor y cirugía para conducir a una lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria (Johan Groeneveld, *Vascul. Pharmacol.* 39:247-256, 2003).

25 Un agonista del receptor S1P ilustrativo que tiene actividad agonista sobre el receptor S1P₁ es FTY720 (fingolimod), un agente inmunosupresor que se ha sometido a ensayos clínicos (Martini y otros, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:505-518, 2007) y fue aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de individuos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM) para reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y retrasar la acumulación de discapacidad física. FTY720 actúa como un profármaco fosforilado *in vivo*; el derivado fosforilado es un agonista de los receptores S1P₁, S1P₃, S1P₄ y S1P₅ (pero no el receptor S1P₂) (Chiba, *Pharmacology & Therapeutics*, 108:308-319, 2005). Se ha demostrado que el FTY720 induce linfopenia rápidamente y reversiblemente; Hale y otros, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3351-3355, 2004). Esto se acompaña de inmunosupresión clínicamente útil en virtud del secuestro de células T y B en tejido linfoide secundario (ganglios linfáticos y placas de Peyer) y, por lo tanto, aparte de los sitios de inflamación e injertos de órganos (Rosen y otros, *Immunol. Rev.*, 195:160-177, 2003; Schwab y otros, *Nature Immunol.*, 8:1295-1301, 2007).

30 En ensayos clínicos, FTY720 provocó un evento adverso (es decir, bradicardia asintomática transitoria) que puede deberse a su agonismo del receptor S1P₃ (Budde y otros, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 13:1073-1083, 2002; Sanna y otros, *J. Biol. Chem.*, 279:13839-13848, 2004; Ogawa y otros, *BBRC*, 361:621-628, 2007).

35 Se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en al menos: un modelo de rata para la miocarditis autoinmunitaria y un modelo de ratón para la miocarditis viral aguda (Kiyabayashi y otros, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 35:410-416, 2000; Miyamoto y otros, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37:1713-1718, 2001); modelos de ratón para la enfermedad intestinal inflamatoria incluida la colitis (Mizushima y otros, *Inflamm. Bowel Dis.*, 10:182-192, 2004; Deguchi y otros, *Oncology Reports*, 16:699-703, 2006; Fujii y otros, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 291:G267-G274, 2006; Daniel y otros, *J. Immunol.*, 178:2458-2468, 2007); un modelo de rata para la glomerulonefritis mesangioproliferativa progresiva (Martini y otros, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 292:F1761-F1770, 2007); un modelo de ratón para el asma, sugerido principalmente a través del receptor S1P₁ sobre la base del trabajo con el uso del agonista del receptor S1P₁ SEW2871 (Idzko y otros, *J. Clin. Invest.*, 116:2935-2944, 2006); un modelo de ratón para la inflamación de las vías respiratorias y la inducción de hiperreactividad bronquial (Sawicka y otros, *J. Immunol.*, 171:6206-6214, 2003); un modelo de ratón para la dermatitis atópica (Kohno y otros, *Biol. Pharm. Bull.*, 27:1392-1396, 2004); un modelo de ratón para lesión por isquemia-reperfusión (Kaudel y otros, *Transplant. Proc.*, 39:499-502, 2007); un modelo de ratón para el lupus eritematoso sistémico (SLE) (Okazaki y otros, *J. Rheumatol.*, 29:707-716, 2002; Herzinger y otros, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 8:329-336, 2007); modelos de rata para la artritis reumatoide (Matsuura y otros, *Int. J. Immunopharmacol.*, 22:323-331, 2000; Matsuura y otros, *Inflamm. Res.*, 49:404-410, 2000); un modelo de rata para la uveítis autoinmunitaria (Kurose y otros, *Exp. Eye Res.*, 70:7-15, 2000); modelos de ratón para la diabetes de tipo I (Fu y otros, *Transplantation*, 73:1425-1430, 2002; Maki y otros, *Transplantation*, 74:1684-1686, 2002; Yang y otros, *Clinical Immunology*, 107:30-35, 2003; Maki y otros, *Transplantation*, 79:1051-1055, 2005); modelos de ratón para aterosclerosis (Nofer y otros, *Circulation*, 115:501-508, 2007; Keul y otros, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:607-613, 2007); un modelo de rata para la reacción inflamatoria cerebral después de una lesión cerebral traumática (TBI) (Zhang y otros, *J. Cell. Mol. Med.*, 11:307-314, 2007); y modelos de ratón para la enfermedad de la arteria coronaria del injerto y la enfermedad del injerto contra huésped (GVHD) (Hwang y otros, *Circulation*, 100:1322-1329, 1999; Taylor y otros, *Blood*, 110:3480-3488, 2007). Los resultados *in vitro* sugieren que

FTY720 puede tener eficacia terapéutica para enfermedades inflamatorias relacionadas con β -amiloide incluida la enfermedad de Alzheimer Kaneider y otros, *FASEB J.*, 18:309-311, 2004). Se ha informado que KRP-203, un agonista del receptor S1P que tiene actividad agonista sobre el receptor S1P₁, tiene eficacia terapéutica en un modelo de rata para la miocarditis autoinmunitaria (Ogawa y otros, *BBRC*, 361:621-628, 2007). Con el uso del agonista del receptor S1P₁ SEW2871, se ha demostrado que el agonismo de los receptores S1P₁ endoteliales previene las interacciones proinflamatorias monocíticas/endoteliales en el endotelio vascular diabético tipo I (Whetzel y otros, *Circ. Res.*, 99:731-739, 2006) y protege la vasculatura contra interacciones monocíticas/endoteliales mediadas por TNF α (Bolick y otros, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25:976-981, 2005).

Además, se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en la encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) en ratas y ratones, un modelo para la esclerosis múltiple humana (Brinkmann y otros, *J. Biol. Chem.*, 277:21453-21457, 2002; Fujino y otros, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305:70-77, 2003; Webb y otros *J. Neuroimmunol.*, 153:108-121, 2004; Rausch y otros, *J. Magn. Reson. Imaging*, 20:16-24, 2004; Kataoka y otros, *Cellular & Molecular Immunology*, 2:439-448, 2005; Brinkmann y otros, *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007; Baumruker y otros, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007; Balatoni y otros, *Brain Research Bulletin*, 74:307-316, 2007). Además, se ha encontrado que

FTY720 tiene eficacia terapéutica para la esclerosis múltiple en ensayos clínicos. En ensayos clínicos de fase II para la esclerosis múltiple remitente-recurrente, se encontró que FTY720 reduce el número de lesiones detectadas mediante la obtención de imágenes de resonancia magnética (MRI) y la actividad clínica de la enfermedad en individuos con esclerosis múltiple (Kappos y otros, *N. Engl. J. Med.*, 355:1124-1140, 2006; Martini y otros, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:505-518, 2007; Zhang y otros, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 7:845-850, 2007; Brinkmann, *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007). Se han informado estudios clínicos de fase III con FTY720 en individuos con esclerosis múltiple remitente-recidivante (Brinkmann, *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007; Baumruker y otros, *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007; Dev y otros, *Pharmacology and Therapeutics*, 117:77-93, 2008).

También se ha informado que FTY720 tiene actividad antiviral. Se han presentado datos específicos en el modelo de ratón del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), en donde los ratones se infectaron ya sea con la cepa Armstrong o el clon 13 de LCMV (Premenko-Lanier y otros, *Nature*, 454, 894, 2008).

Se ha informado que FTY720 afecta la migración de células dendríticas infectadas con *Francisella tularensis* al ganglio linfático mediastínico, lo que reduce de este modo la colonización bacteriana del mismo. *Francisella tularensis* se asocia con tularemia, infección ulceroglandular, infección respiratoria y una enfermedad tifoidea (E. Bar-Haim y otros, *PLoS Pathogens*, 4(11): e1000211, publicado el 21 de noviembre de 2008; info:doi/10.1371/journal.ppat.1000211, 2008).

También se ha informado recientemente que una dosis alta a corto plazo de FTY720 reduce rápidamente los infiltrados oculares en la uveoretinitis autoinmunitaria experimental. Cuando se administra en las etapas tempranas de la inflamación ocular, FTY720 previene rápidamente el daño retiniano. Se informó que FTY720 no solo previene la infiltración de órganos diana, sino que también reduce la infiltración existente (Raveney y otros, *Arch. Ophthalmol.*, 126(10), 1390, 2008).

Se ha informado que el tratamiento con FTY720 alivió la osteoporosis inducida por ovariectomía en ratones al reducir el número de osteoclastos maduros adheridos a la superficie del hueso. Los datos proporcionaron evidencia de que S1P controla el comportamiento migratorio de los precursores de osteoclastos, al regular dinámicamente la homeostasis mineral ósea (Ishii y otros, *Nature*, publicación avanzada en línea, 8 de febrero de 2009, doi:10.1038/nature07713).

El agonismo del receptor S1P₁ se ha implicado en la mejora de la supervivencia de células progenitoras de oligodendrocitos. La supervivencia de las células progenitoras de oligodendrocitos es un componente necesario del proceso de remielinización. Se considera que la remielinización de las lesiones de esclerosis múltiple promueve la recuperación de las recaídas clínicas (Miron y otros, *Ann. Neurol.*, 63:61-71, 2008; Coelho y otros, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 323:626-635, 2007; Dev y otros, *Pharmacology and Therapeutics*, 117:77-93, 2008). También se ha demostrado que el receptor S1P₁ juega un papel en la mitogénesis de células progenitoras de oligodendrocitos inducida por el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Jung y otros, *Glia*, 55:1656-1667, 2007).

También se ha informado que el agonismo del receptor S1P₁ media la migración de células madre neurales hacia áreas lesionadas del sistema nervioso central (SNC), incluso en un modelo de rata de lesión de la médula espinal (Kimura y otros, *Stem Cells*, 25:115 -124, 2007).

El agonismo del receptor S1P₁ se ha implicado en la inhibición de la proliferación de queratinocitos (Sauer y otros, *J. Biol. Chem.*, 279:38471-38479, 2004), de acuerdo con los informes de que S1P inhibe la proliferación de queratinocitos (Kim y otros, *Cell Signal*, 16:89-95, 2004). La hiperproliferación de queratinocitos en la entrada del folículo piloso, que después puede bloquearse, y una inflamación asociada son factores patogénicos importantes del acné (Koreck y otros, *Dermatology*, 206:96-105, 2003; Webster, *Cutis*, 76(2 Supl):4-7, 2005).

Se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica para inhibir la angiogénesis patológica, tal como la que puede ocurrir en el desarrollo de tumores. Se considera que la inhibición de la angiogénesis por FTY720 implica el agonismo del

- receptor S1P₁ (Oo y otros, *J. Biol. Chem.*, 282:9082-9089, 2007; Schmid y otros, *J. Cell Biochem.*, 101:259-270, 2007). Se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica para inhibir el crecimiento de tumores primarios y metastásicos en un modelo de melanoma de ratón (LaMontagne y otros, *Cancer Res.*, 66:221-231, 2006). Se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en un modelo de ratón para el carcinoma hepatocelular metastásico (Lee y otros, *Clin. Cancer Res.*, 11:84588466, 2005).
- Se ha informado que la administración oral de FTY720 a ratones bloquea de manera potente la permeabilidad vascular inducida por VEGF, un proceso importante asociado con angiogénesis, inflamación y afecciones patológicas tales como sepsis, hipoxia y crecimiento de tumores sólidos (T Sanchez y otros, *J. Biol. Chem.*, 278(47), 47281-47290, 2003).
- La ciclosporina A y FK506 (inhibidores de la calcineurina) son fármacos que se usan para prevenir el rechazo de órganos transplantados. Aunque son eficaces para retardar o suprimir el rechazo de trasplantes, se sabe que los inmunosupresores clásicos tales como ciclosporina A y FK506 provocan varios efectos secundarios indeseables que incluyen nefrotoxicidad, neurotoxicidad, toxicidad de células β y malestar gastrointestinal. Existe una necesidad insatisfecha en el trasplante de órganos de un inmunosupresor sin estos efectos secundarios que sea eficaz como monoterapia o en combinación con un inmunosupresor clásico para inhibir la migración de, *por ejemplo*, células T reactivas con aloantígeno al tejido injertado, lo que prolonga de este modo la supervivencia del injerto.
- Se ha demostrado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en el rechazo de trasplantes tanto como una monoterapia como en combinación sinérgica con un inmunosupresor clásico, que incluye ciclosporina A, FK506 y RAD (un inhibidor de mTOR). Se ha demostrado que, a diferencia de los inmunosupresores clásicos ciclosporina A, FK506 y RAD, FTY720 tiene eficacia para prolongar la supervivencia del injerto sin inducir inmunosupresión general, y se considera que esta diferencia en la acción del fármaco es relevante para el sinergismo observado para la combinación (Brinkmann y otros, *Transplant Proc.*, 33:530-531, 2001; Brinkmann y otros, *Transplantation*, 72:764-769, 2001).
- Se ha informado que el agonismo del receptor S1P₁ tiene eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto en modelos de aloinjerto de piel de ratón y rata (Lima y otros, *Transplant Proc.*, 36:1015-1017, 2004; Yan y otros, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 16:3679-3683, 2006). Se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto en un modelo de aloinjerto cardíaco de rata (Suzuki y otros, *Transpl. Immunol.*, 4:252-255, 1996). Se ha informado que FTY720 actúa sinérgicamente con ciclosporina A para prolongar la supervivencia del aloinjerto de piel de rata (Yanagawa y otros, *J. Immunol.*, 160:5493-5499, 1998), para actuar sinérgicamente con ciclosporina A y con FK506 para prolongar la supervivencia del aloinjerto cardíaco de rata y actuar sinérgicamente con ciclosporina A para prolongar la supervivencia del aloinjerto renal canino y la supervivencia del aloinjerto renal de mono (Chiba y otros, *Cell Mol. Biol.*, 3:11-19, 2006). Se ha informado que KRP-203, un agonista del receptor S1P₁, tiene eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto en un modelo de aloinjerto de piel de rata y tanto como monoterapia como en combinación sinérgica con ciclosporina A en un modelo de aloinjerto cardíaco de rata (Shimizu y otros, *Circulation*, 111:222-229, 2005). También se ha informado que KRP-203 tiene eficacia terapéutica en combinación con micofenolato de mofetilo (MMF; un profármaco cuyo metabolito activo es el ácido micofenólico, un inhibidor de la biosíntesis de purina) para prolongar la supervivencia del aloinjerto tanto en un modelo de aloinjerto renal de rata como en un modelo de aloinjerto cardíaco de rata (Suzuki y otros, *J. Heart Lung Transplant*, 25:302-209, 2006; Fujishiro y otros, *J. Heart Lung Transplant*, 25:825-833, 2006). Se ha informado que un agonista del receptor S1P₁, AUY954, en combinación con una dosis subterapéutica de RAD001 (Certican/Everolimus, un inhibidor de mTOR) puede prolongar la supervivencia del aloinjerto cardíaco de rata (Pan y otros, *Chemistry & Biology*, 13:1227-1234, 2006). En un modelo de aloinjerto de intestino delgado de rata, se ha informado que FTY720 actúa sinérgicamente con ciclosporina A para prolongar la supervivencia del aloinjerto de intestino delgado (Sakagawa y otros, *Transpl. Immunol.*, 13:161-168, 2004). Se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en un modelo de injerto de islote de ratón (Fu y otros, *Transplantation*, 73:1425-1430, 2002; Liu y otros, *Microsurgery*, 27:300-304; 2007) y en un estudio que usa células de los islotes humanos para evidenciar que no hay efectos perjudiciales sobre la función de los islotes humanos (Truong y otros, *American Journal of Transplantation*, 7:2031-2038, 2007).
- Se ha informado que FTY720 reduce el comportamiento nociceptivo en el modelo de lesión del nervio libre para el dolor neuropático que no depende de la síntesis de prostaglandinas (O. Costu y otros, *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 12(3), 995-1004, 2008).
- Se ha informado que FTY720 altera el inicio de la hipersensibilidad de contacto murina (CHS). La transferencia adoptiva de células de ganglio linfático inmunizadas de ratones tratados con FTY720 durante la fase de sensibilización virtualmente no pudo inducir la respuesta de CHS en los receptores (D. Nakashima y otros, *J. Investigative Dermatology* (128)(12), 2833-2841, 2008).
- Se ha informado que la administración oral profiláctica de FTY720 (1 mg/kg, tres veces por semana) previno por completo el desarrollo de miastenia gravis autoinmunitaria experimental (EAMG) en ratones C57BL/6 (T. Kohono y otros, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28(4), 736-739, 2005).

- Mediante el uso de un enfoque químico combinado con ratones nulos para el receptor S1P, Sanna y otros informaron que la bradicardia sostenida fue inducida por agonistas inmunosupresores del receptor S1P no selectivos en ratones de tipo silvestre, pero se anuló en ratones S1P₃-/- mientras que un agonista selectivo a S1₁ no produjo bradicardia. Por tanto, esto sugiere que el receptor S1P₃, y no el receptor S1P₁, fue responsable de la bradicardia (Sanna y otros, *J. Biol. Chem.*, 279:13839-13848, 2004). Por lo tanto, un agonista del receptor S1P₁ selectivo sobre al menos el receptor S1P₃ tiene ventajas sobre las terapias actuales en virtud de una ventana terapéutica mejorada, lo que permite una mejor tolerabilidad con una dosificación más alta y mejora de este modo la eficacia como terapia. La presente invención abarca el Compuesto 1 (y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos) que es un agonista del receptor S1P₁ y no ha mostrado sustancialmente ninguna bradicardia en ratas macho Sprague-Dawley® (ver WO2010/011316, Ejemplo 9).
- Un estudio de fase 1 con el Compuesto 1 se realizó con una dosificación única a 0,1 mg, 0,35 mg, 1 mg, 3 mg y 5 mg. El Compuesto 1 se administró como sal de L-arginina. Las dosis más bajas de 0,1 mg a 3 mg fueron bien toleradas por sujetos solo con eventos adversos menores informados, los más comunes de los cuales fueron dolor de cabeza y dermatitis de contacto. Se observó una reducción dependiente de dosis de la frecuencia cardíaca en todas las dosis >0,35 mg, sin embargo, no se informaron eventos adversos relacionados con la bradicardia a dosis inferiores a la dosis de 5 mg. Se observaron eventos adversos limitantes de dosis a la dosis de 5 mg, con 3 (50 %) sujetos que experimentaron 4 AE de bradicardia con bloqueo auriculoventricular (AV) de primer o segundo grado, que dio como resultado la interrupción del aumento de dosis. La dosis máxima tolerada en el estudio fue de 3 mg. No hubo muertes o eventos adversos graves en el estudio.
- No hubo otros problemas de seguridad clínicamente significativos con respecto a los signos vitales, ECG, pruebas de función pulmonar, oftalmoscopía o pruebas de laboratorio clínico con la excepción de efectos farmacológicos esperados sobre los recuentos de linfocitos de sangre periférica. La dosificación a los 3 y 5 mg indujo una disminución en respuesta a la dosis en el número absoluto de células B de la sangre periférica, células T, células NK y todos los subconjuntos de células T excepto las células TEM. Los recuentos de linfocitos de la sangre periférica total (PBL) se redujeron de 2-4 horas después de la dosificación, alcanzando un nadir a las 8 horas que persistió durante 24 horas y se recuperó al valor inicial durante los siguientes 4 días. Los recuentos de PBL se redujeron en ~40 % y ~55 % a los niveles de dosis de 3 mg y 5 mg. Las células TEM no expresan CCR7 y pueden recircular independientemente de la expresión del receptor S1P. Por tanto, estos hallazgos son consistentes con los efectos farmacodinámicos previstos de los agonistas del receptor S1P en estudios preclínicos y en seres humanos (Gergely y otros, *Br J Pharmacol* 167(5):1035-1047, 2012; Brossard y otros, *Br J Clin Pharmacol* 18 de abril de 2013. doi:10.1111/bcp.12129. [Publicación electrónica antes de la impresión] PubMed PMID: 23594176, y Kovarik y otros, *J Clin Pharmacol* 44(5):532-537, 2004.)
- Los agonistas del receptor S1P₁ son útiles para tratar o prevenir afecciones en las que es necesaria la supresión del sistema inmunitario o el agonismo del receptor S1P₁, tales como enfermedades y trastornos mediados por linfocitos, rechazo de trasplantes, enfermedades y trastornos autoinmunitarios, enfermedades y trastornos inflamatorios y afecciones que tienen un defecto subyacente en la integridad vascular o que se relacionan con la angiogénesis tal como pueden ser patológicas.
- Los agonistas del receptor S1P₁ son útiles para tratar o prevenir afecciones en las que es necesaria la supresión del sistema inmunitario o el agonismo del receptor S1P₁, tales como enfermedades y trastornos mediados por linfocitos, rechazo de trasplantes, enfermedades y trastornos autoinmunitarios, enfermedades y trastornos inflamatorios (*por ejemplo*, afecciones inflamatorias agudas y crónicas), cáncer y afecciones que tienen un defecto subyacente en la integridad vascular o que están asociadas con angiogénesis como pueden ser patológicas (*por ejemplo*, como puede ocurrir en inflamación, desarrollo de tumores y aterosclerosis). Tales afecciones en las que es necesaria la supresión del sistema inmunitario o el agonismo del receptor S1P₁ incluyen enfermedades y trastornos mediados por linfocitos; afecciones que tienen un defecto subyacente en la integridad vascular; enfermedades y trastornos autoinmunitarios; enfermedades y trastornos inflamatorios (*por ejemplo*, afecciones inflamatorias agudas y crónicas); rechazo agudo o crónico de células; injertos de tejidos u órganos sólidos; artritis, incluida artritis psoriásica y artritis reumatoide; diabetes, incluida la diabetes de tipo I; enfermedad desmielinizante, incluida la esclerosis múltiple; lesión por isquemia-reperfusión, incluida la lesión por isquemia-reperfusión renal y cardíaca; enfermedad inflamatoria de la piel, incluida la psoriasis, dermatitis atópica y acné; enfermedad de la piel hiperproliferativa, incluido el acné; enfermedad inflamatoria del intestino, incluida la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; lupus eritematoso sistémico; asma; uveítis; miocarditis; alergia; aterosclerosis; inflamación del cerebro, incluida la enfermedad de Alzheimer, y reacción inflamatoria del cerebro después de una lesión cerebral traumática; espondilitis anquilosante; enfermedad del sistema nervioso central, incluida lesión de la médula espinal o infarto cerebral; angiogénesis patológica, incluida la que puede producirse en el crecimiento tumoral primario y metastásico; artritis reumatoide; retinopatía diabética, aterosclerosis; cáncer; enfermedad pulmonar crónica; lesión pulmonar aguda; síndrome de enfermedad respiratoria aguda; septicemia; y similares. Además, los agonistas del receptor S1P₁ son útiles para tratar infecciones microbianas e infecciones o enfermedades virales.

En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos.

- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es una enfermedad o trastorno autoinmunitario.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es una enfermedad o trastorno inflamatorio.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la espondilitis anquilosante.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es cirrosis biliar.
- 5 En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la colangitis biliar primaria.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es el cáncer.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la psoriasis.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es el eritema nudoso.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es pioderma gangrenoso.
- 10 En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es artritis psoriásica.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la artritis reumatoide.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la enfermedad de Crohn.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es el rechazo de trasplantes.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la esclerosis múltiple.
- 15 En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es el lupus eritematoso sistémico.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la enfermedad intestinal inflamatoria (EI).
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es una manifestación extraintestinal cutánea activa de la enfermedad intestinal inflamatoria. En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es una manifestación extraintestinal cutánea activa de la colitis ulcerosa. En algunas modalidades, la manifestación cutánea extraintestinal activa es la psoriasis. En algunas modalidades, la manifestación cutánea extraintestinal activa es el eritema nudoso. En algunas modalidades, la manifestación cutánea extraintestinal activa es el pioderma gangrenoso.
- 20 20 En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la colitis ulcerosa. En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa. En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la colitis ulcerosa moderadamente activa. En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la colitis ulcerosa gravemente activa. En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la colitis ulcerosa levemente a moderadamente activa. En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la colitis ulcerosa levemente activa.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la diabetes de tipo I.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la nefropatía hipertensiva.
- 25 30 En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la glomeruloesclerosis.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es una lesión por isquemia-reperfusión miocárdica.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es el acné.
- En algunas modalidades, el trastorno asociado con el receptor S1P₁ es la hepatitis autoinmunitaria.
- En algunas modalidades, la dosis estándar está en una cantidad equivalente a 1 mg del Compuesto 1.
- 35 35 En algunas modalidades, la dosis estándar está en una cantidad equivalente a 2 mg del Compuesto 1.
- En algunas modalidades, la dosis estándar está en una cantidad equivalente a 3 mg del Compuesto 1.
- En algunas modalidades, la dosis estándar de Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez al día al individuo.

En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral.

En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se formula como una cápsula o comprimido adecuado para administración oral.

- 5 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona de: el Compuesto 1; una sal de calcio del Compuesto 1; y una sal de L-arginina del Compuesto 1. En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, es una sal de L-arginina del Compuesto 1. En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, es una forma cristalina anhidra y no solvatada de una sal de L-arginina del Compuesto 1. En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, es una forma cristalina anhidra y no solvatada del Compuesto 1.

En algunas modalidades, al individuo también se le administra una dosis terapéutica de un compuesto 5-ASA oral. En algunas modalidades, al individuo también se le administra una dosis estable de un compuesto 5-ASA oral.

- 15 En algunas modalidades, al individuo también se le administra una dosis terapéutica de una terapia con corticosteroides orales. En algunas modalidades, también se administra al individuo una dosis estable de una terapia con corticosteroides orales. En algunas modalidades, el corticosteroide es prednisona, *por ejemplo*, prednisona a una dosis ≤ 10 mg/día o 20 mg/día, o un esteroide equivalente. En algunas modalidades, el corticosteroide es budesonida, *por ejemplo*, a una dosis ≤ 9 mg/día, o un esteroide equivalente.

- 20 En algunas modalidades, al individuo también se le administra una dosis terapéutica de un agente inmunosupresor. En algunas modalidades, al individuo también se le administra una dosis terapéutica de una tiopurina. En algunas modalidades, al individuo también se le administra una dosis terapéutica de azatioprina. En algunas modalidades, al individuo también se le administra una dosis terapéutica de 6-mercaptopurina. En algunas modalidades, al individuo también se le administra una dosis terapéutica de tioguanina (también denominada tioguanina o 6-tioguanina).

- 25 En algunas modalidades, al individuo también se le administra una dosis terapéutica de un probiótico. En algunas modalidades, al individuo también se le administra una dosis terapéutica de Culturelle. En algunas modalidades, al individuo también se le administra una dosis terapéutica de *Saccharomyces boulardii*.

En algunas modalidades, al individuo también se le administra una dosis terapéutica de un antidiarreico. En algunas modalidades, al individuo también se le administra una dosis terapéutica de loperamida. En algunas modalidades, al individuo también se le administra una dosis terapéutica de difenoxilato con atropina.

- 30 Algunas modalidades de la presente invención incluyen un procedimiento para producir una composición farmacéutica para la "terapia de combinación" que comprende mezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades de compuestos descritos en la presente descripción junto con al menos un agente farmacéutico conocido como se describe en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 35 También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una dosis estándar del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato de este y, opcionalmente, uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto 1, o, una sal, un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, opcionalmente, uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El(Los) portador(es) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y no excesivamente perjudicial(es) para el receptor de estos.

- 40 En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal, un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se administra como un producto químico bruto o puro, por ejemplo, como un polvo en una formulación de cápsula.

En algunas modalidades, el Compuesto 1, o una sal, un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se formula como una composición farmacéutica que comprende además uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

- 45 Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado, típicamente al mezclar uniformemente el(los) compuesto(s) activo(s) con líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas y luego, si es necesario, formando la mezcla resultante en una forma deseada.

- 50 Los excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, cargas, agentes humectantes aceptables, lubricantes y desintegrantes para la formación de comprimidos pueden usarse en comprimidos y cápsulas para la administración oral. Los compuestos descritos en la presente descripción pueden formularse en composiciones farmacéuticas mediante el uso de técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados,

aparte de los mencionados en la presente descripción, son conocidos en la técnica; por ejemplo, ver Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20^{ma} Edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro y otros)

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido o cápsula. La composición farmacéutica se realiza, preferentemente, en forma de una dosis unitaria que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos o suspensiones, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas; con disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa sódica; y con lubricantes como el talco o el estearato de magnesio. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de desintegración de comprimidos o materiales de encapsulación.

En polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador que tiene la capacidad de fijación necesaria en proporciones adecuadas y se compacta según la forma y tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos pueden contener cantidades porcentuales variables del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o comprimido puede ser de 0,5 a aproximadamente 90 por ciento del compuesto activo. Sin embargo, un experto sabría cuándo son necesarias cantidades fuera de este intervalo. Los portadores adecuados para polvos y comprimidos incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" incluye la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que por lo tanto se asocia con él. De forma similar, se incluyen obleas y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas pueden usarse como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas de dosis unitarias. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, el paquete contiene cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos o cápsulas empaquetados. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o comprimido en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma empaquetada.

Otras modalidades incluyen las modalidades descritas en los siguientes Ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes de ninguna manera.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Se prepararon formulaciones compuestas de cápsulas de gelatina dura de liberación inmediata que contienen una sal de L-arginina del Compuesto 1 como se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1

	Formulación				
	0,1 mg	0,35 mg	0,5 mg	1 mg	2 mg
Sal de L-arginina del Compuesto 1 (mg/cápsula)	0,14	0,48	0,69	1,38	2,76
Peso de la cápsula vacía (mg)*	38,0	61,0	61,0	61,0	61,0
Peso objetivo total de la cápsula (mg)**	38,14	61,48	61,69	62,38	63,76

*Peso aproximado. Basado en la especificación de la cápsula

**Peso total teórico calculado al combinar los pesos de las cápsulas llenas y vacías juntos

EJEMPLO 2

Se prepararon formulaciones compuestas por comprimidos de liberación inmediata que contienen una sal de L-arginina del Compuesto 1 como se muestra en la **Tabla 2**.

Tabla 2

Peso del Comprimido	0,5 mg	1 mg	2 mg	3 mg
Sal de L-Arg del Compuesto 1	0,69	1,381	2,762	4,143
Manitol Pearlitol® 100SD	54,81	54,119	52,738	51,357
Celulosa microcristalina – Avicel® PH102	40	40	40	40
Glicolato de almidón de sodio - Explotab®	4	4	4	4
Esterato de magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5
Opadry® II Blue	4	4	4	4
Peso objetivo total del comprimido	104	104	104	104

EJEMPLO 3**Evaluación in vitro del compuesto 1 como un inhibidor de las enzimas citocromo P450 (CYP) y UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) en microsomas hepáticos humanos**

Se evaluó la inhibición potencial del Compuesto 1 de las enzimas citocromo P450 (CYP) CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5 (que usan dos sustratos marcadores diferentes) y las enzimas UDP-

10 glucuronosiltransferasa (UGT), UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 y UGT2B17 en microsomas hepáticos humanos, con el objetivo de determinar el potencial del Compuesto 1 para inhibir el metabolismo de fármacos administrados concomitantemente.

Para evaluar el Compuesto 1 como un inhibidor directo y dependiente del metabolismo de la actividad CYP y como un inhibidor directo de la actividad UGT, se incubaron microsomas hepáticos humanos de un grupo de 200 individuos con sustratos marcadores en presencia o ausencia del Compuesto 1 a concentraciones de 0, 1 o 10 µM. Para la inhibición dependiente del metabolismo de las enzimas CYP, el Compuesto 1 se preincubó con microsomas de hígado humano durante 30 minutos con un sistema de regeneración de NADPH, antes de la incubación con los sustratos marcadores. Los inhibidores dependientes del metabolismo y/o directos conocidos de las enzimas CYP y UGT se incluyeron como controles positivos, según corresponda.

20 Después de 120 minutos de incubación con enzimas rCYP, se observó la mayor pérdida del Compuesto 1 con rCYP2C8 (hasta un 75 %) y varió de 12 a 36 % de pérdida con rCYP2C9, rCYP2C19 y rCYP3A4. En los HLM sin inhibidores químicos, la pérdida total de Compuesto 1 fue insignificante (0 a 13,0 %). Un inhibidor selectivo de CYP2C8 (gemfibrozil) inhibió, en un 85 %, 47 % y 60 %, la conversión limitada del Compuesto 1 en dos metabolitos oxidativos y un metabolito cetónico, respectivamente. La conversión limitada del Compuesto 1 en el segundo metabolito oxidativo también fue inhibida (72 %) por un inhibidor de CYP2C9 (ácido tienílico).

25 La inhibición directa de la actividad de CYP2C8 fue del 22 % a 1 µM y ~100 % a 10 µM en presencia del Compuesto 1. Se observó poca o ninguna inhibición directa de las actividades de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5 en presencia de concentraciones del Compuesto 1 de hasta 10 µM. Además, se observó poca o ninguna evidencia de inhibición de las CYP dependiente del metabolismo.

30 Se encontró que el tratamiento de hepatocitos humanos cultivados con el Compuesto 1 no tiene potencial de inducción sobre el ARNm de CYP1A2. Además, no se observó potencial de inducción para CYP2B6 y CYP3A4, basado en que los criterios de inducción que son un aumento > 2 veces del ARNm y ≥ 20 % del aumento del ARNm observado con el control positivo.

35 El Compuesto 1 inhibió directamente las actividades de UGT1A1 y UGT1A6 hasta en un 28 % y un 48 %, respectivamente, a la concentración más alta probada (10 µM). No hubo evidencia de inhibición directa de UGT1A3, UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 o UGT2B17 ya que se observó menos del 8 % de inhibición en presencia de concentraciones del Compuesto 1 de hasta 10 µM.

Basándose en los resultados de dos enfoques para el fenotipado de la reacción con CYP, se estableció que CYP2C8 y CYP2C9 desempeñan papeles principales en la conversión del Compuesto 1 en metabolitos oxidativos, y CYP2C8 también

juega un papel principal en la formación de un metabolito cetónico. Sin embargo, la conversión global del Compuesto 1 en metabolitos fue insignificante en los HLM y hubo poca diferencia en la pérdida del Compuesto 1 observada en presencia y ausencia de inhibidores selectivos de CYP dependientes del metabolismo y de acción directa. La inhibición directa de la actividad de CYP2C8 fue del 22 % a 1 μ M y ~100 % a 10 μ M en presencia del Compuesto 1. Sin embargo, se observó 5 poca o ninguna inhibición directa para cualquier otra CYP con el Compuesto 1. El Compuesto 1 inhibió directamente las actividades de UGT1A1 y UGT1A6 hasta en un 28 % y 48 %, respectivamente, a la concentración más alta probada (10 μ M), pero no hubo evidencia de inhibición directa de UGT1A3, UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 o UGT2B17. El compuesto 1 (hasta 10 μ M) no fue un inductor potencial de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5.

EJEMPLO 4

10 El Compuesto 1 se evaluó como un sustrato y/o inhibidor potencial de los transportadores ABC humanos P-gp, BCRP y BSEP o de los transportadores SLC humanos OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 y MATE2-K. P-gp y BCRP se expresan en la membrana apical de varios tejidos. P-gp y BCRP se expresan en la membrana luminal de los enterocitos, las células endoteliales del cerebro, la membrana del borde en cepillo de los túbulos renales proximales y la membrana canalicular de los hepatocitos donde limitan la absorción intestinal, la penetración de la barrera 15 hematoencefálica y facilitan la excreción en la bilis y la orina. BSEP se expresa principalmente en la membrana canalicular de los hepatocitos donde facilita la excreción en la bilis. OATP1B1, OATP1B3 y OCT1 se expresan en la membrana sinusoidal de los hepatocitos y facilitan la acumulación de compuestos endógenos y xenobióticos en los hepatocitos para su posterior metabolismo o excreción en la bilis. OAT1, OAT3 y OCT2 se expresan en la membrana basolateral de los 20 túbulos renales proximales y facilitan la acumulación de compuestos en el túbulos proximal para su posterior excreción en la orina. MATE1 y MATE2-K (proteínas de extrusión de múltiples fármacos y toxinas) se expresan principalmente en la membrana luminal (apical) de las células tubulares proximales y se considera que desempeñan un papel en la excreción de cationes y zwitteriones en la orina. MATE1 también se expresa en el hígado en la membrana canalicular de los hepatocitos y media la excreción biliar de fármacos catiónicos. MATE1 y MATE2-K pueden funcionar en cooperación con 25 los transportadores OCT expresados en las membranas canaliculares de los hepatocitos y las membranas basolaterales de los túbulos proximales para mediar la excreción. Los compuestos que son sustratos o inhibidores de los transportadores pueden ser víctimas o perpetradores de las interacciones fármaco-fármaco.

30 Se usaron células renales caninas Madin-Darby (MDCKII), que sobreexpresan la glicoproteína de permeabilidad humana (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), para evaluar el Compuesto 1 como sustrato de P-gp y BCRP, y como un inhibidor de BCRP. Se usó una línea celular polarizada, derivada de células de carcinoma de colon humano (Caco 2), para evaluar el Compuesto 1 como inhibidor de P-gp. Se usaron vesículas de membrana que expresan la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en un ensayo de transporte vesicular para evaluar el Compuesto 1 como 35 un inhibidor de BSEP. Células de riñón embrionario humano (HEK293) transfectadas con vectores que contenían ADNc de transportadores humanos para el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B3 (OATP1B3), transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1), transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3), transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1), transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) y células de control (células HEK293 transfectadas solo con vector) se usaron en experimentos para evaluar el Compuesto 1 como un sustrato y un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 y OCT2. Se usaron células HEK293 transfectadas con vectores que contenían transportadores de extrusión de múltiples fármacos renales y toxinas 1 y 2-K (MATE1, MATE2-K) para evaluar el Compuesto 1 como un inhibidor de MATE1 y MATE2-K. Se incluyeron sustratos e 40 inhibidores conocidos de los transportadores ABC y SLC como controles positivos en todos los experimentos.

No hubo inhibición de P-gp a 10 μ M. En presencia del Compuesto 1 100 μ M, la relación de eflujo de digoxina (10 μ M) a través de las células Caco-2 se redujo en ~50 %, lo que indica que el Compuesto 1 es un inhibidor de P-gp con un valor de IC₅₀ de ~100 μ M.

45 En presencia del Compuesto 1 (10 y 100 μ M), la relación de eflujo corregida de prazosina (1 μ M) a través de las células MDCKII-BCRP se redujo en más del 50 %; sin embargo, no pudo determinarse el potencial de inhibición del Compuesto 1 ya que los valores de TEER posteriores al ensayo estaban por debajo de los criterios de aceptación y los valores de Papp amarillo lucifer estaban por encima de los intervalos aceptables tanto a 10 como a 100 μ M. Para determinar una CI₅₀, se realizó un segundo experimento con siete concentraciones de Compuesto 1 que variaban de 0,03 a 30 μ M. El valor de CI₅₀ resultante fue 35,7 μ M.

50 En presencia del Compuesto 1 (1 y 10 μ M), la absorción dependiente de ATP de ácido [3H]-taurocólico en vesículas que expresaban BSEP se redujo en menos del 50 % lo que indica que el Compuesto 1 no es un inhibidor de BSEP en las concentraciones evaluadas.

55 No hubo inhibición de OATP1B1 a 1 μ M del Compuesto 1. En presencia de 10 μ M del Compuesto 1, la tasa de absorción de [3H]-estradiol-17 β -glucurónido (50 nM) en células que expresaban OATP1B1 se redujo en ~50 % lo que indica que el Compuesto 1 es un inhibidor de OATP1B1 con un valor de CI₅₀ de ~10 μ M.

En presencia del compuesto 1 (1 y 10 μ M), la tasa de absorción de [3H]-estradiol-17 β -glucurónido (50 nM) en células que expresaban OATP1B3 se redujo en menos del 50 % lo que indica que el Compuesto 1 no es un inhibidor OATP1B3 a las concentraciones evaluadas ($IC_{50} > 10 \mu$ M).

- 5 En presencia del Compuesto 1 (1 y 10 μ M), la tasa de absorción de [3H]-p-aminohipurato (1 μ M) en células que expresaban OAT1 se redujo en menos del 50 %, lo que indica que el Compuesto 1 no es un inhibidor de OAT1 en las concentraciones evaluadas ($IC_{50} > 10 \mu$ M).
- En presencia del Compuesto 1 (1 y 10 μ M), la tasa de absorción de [3H]-estrona-3-sulfato (50 nM) en células que expresaban OAT3 se redujo en menos del 50 % lo que indica que el Compuesto 1 no es un inhibidor en las concentraciones evaluadas ($IC_{50} > 10 \mu$ M).
- 10 En presencia del Compuesto 1 (1 y 10 μ M), la tasa de absorción de bromuro de [14C]-tetraetilamonio (5 μ M) en células que expresaban OCT1 se redujo en menos del 50 % lo que indica que el Compuesto 1 no es un inhibidor a las concentraciones evaluadas ($IC_{50} > 10 \mu$ M).
- 15 En presencia del Compuesto 1 (1 y 10 μ M), la tasa de absorción de [14C]-metformina (10 μ M) en células que expresaban OCT2 no se redujo lo que indica que el Compuesto 1 no es un inhibidor de OCT2 a las concentraciones evaluadas ($IC_{50} > 10 \mu$ M).
- 20 La relación de eflujo del Compuesto 1 (1 μ M) a través de las células MDCKII-P-gp fue de 1,12 y aumentó a 3,08 en presencia del inhibidor de P-gp valsopdar (10 μ M). La relación de eflujo del Compuesto 1 (10 μ M) a través de las células MDCKII-P-gp fue 3,17 y no se redujo en presencia de valsopdar. Estos resultados indican que el Compuesto 1 no es un sustrato de P-gp ya que la relación de eflujo del Compuesto 1 no se redujo en presencia de inhibidor. Cabe señalar que la recuperación del Compuesto 1 fue baja con una variación del 18 al 60 % y probablemente se deba a la unión no específica a la placa.
- 25 La relación de eflujo del Compuesto 1 a través de las células MDCKII-BCRP fue menor de dos a 1 μ M y más de dos a 10 μ M en ausencia y presencia del inhibidor de BCRP Ko143 (1 μ M). Aunque la relación de eflujo del Compuesto 1 a 10 μ M fue de 7,36 y se redujo a 3,17 en presencia de Ko143 (1 μ M), los datos de la relación de eflujo del Compuesto 1 a 1 μ M indican que el Compuesto 1 no es un sustrato de BCRP. Para su consideración como un sustrato del transportador de BCRP, la relación de eflujo del Compuesto 1 sería apreciablemente más alta a una concentración más baja (1 μ M) que a una concentración más alta (10 μ M), y el efecto de inhibición consiguiente probablemente sería mayor a una concentración más baja (1 μ M). Cabe señalar que la recuperación del Compuesto 1 fue baja con una variación del 27 al 48 % y probablemente se deba a la unión no específica a la placa.
- 30 La relación de absorción del Compuesto 1 (1 y 10 μ M) en las células que expresaban OATP1B1 fue menor de dos en ausencia y presencia del inhibidor de OATP1B1 rifampin. Estos resultados demuestran que el Compuesto 1 no es un sustrato de OATP1B1.
- 35 La relación de absorción del Compuesto 1 (1 y 10 μ M) en las células que expresaban OATP1B3 fue menor de dos en ausencia y presencia del inhibidor de OATP1B3 rifampin. Estos resultados demuestran que el Compuesto 1 no es un sustrato de OATP1B3.
- 40 La relación de absorción del Compuesto 1 (1 y 10 μ M) en células que expresaban OAT1 fue menor de dos en ausencia y presencia del inhibidor de OAT1 probenecid (100 μ M). Estos resultados demuestran que el Compuesto 1 no es un sustrato de OAT1.
- La relación de absorción del Compuesto 1 (1 y 10 μ M) en células que expresaban OAT3 fue inferior a dos en ausencia y presencia del inhibidor de OAT3 probenecid (100 μ M). Estos resultados demuestran que el Compuesto 1 no es un sustrato de OAT3.
- 45 La relación de absorción del Compuesto 1 (1 y 10 μ M) en células que expresaban OCT1 fue inferior a dos en ausencia y presencia del inhibidor de OCT1 quinidina (100 μ M). Estos resultados demuestran que el Compuesto 1 no es un sustrato de OCT1.
- La relación de absorción del Compuesto 1 (1 y 10 μ M) en células que expresaban OCT2 fue inferior a dos en ausencia y presencia del inhibidor de OCT2 quinidina (300 μ M). Estos resultados demuestran que el Compuesto 1 no es un sustrato de OCT2.

Tabla 3. Caracterización *in vitro* del Compuesto 1 como un sustrato potencial para transportadores humanos ABC y SLC

Transportador	Sistema de prueba	Concentraciones del Compuesto 1	Sustrato potencial (relación de absorción o eflujo ≥ 2 y reducida en presencia de inhibidor)	
P-gp	Células MDCKII-P-gp	1 y 10 µM	No	
BCRP	Células MDCKII-BCRP		No	
OATP1B1	Células HEK293		No	
OATP1B3			No	
OAT1			No	
OAT3			No	
OCT1			No	
OCT2			No	

Tabla 4. Caracterización *in vitro* del Compuesto 1 como un inhibidor potencial de los transportadores ABC y SLC humanos

5

Transportador	Sistema de prueba	Sustrato	Concentraciones del Compuesto 1	CI ₅₀ (µM)	
P-gp	Células Caco-2	Digoxina (10 µM)	10 y 100 µM	~ 100 ^a	
BCRP	Células MDCKII-BCRP	Prazosina (1 µM)	0,03 a 30 µM	35,7	
BSEP	Células HEK293	Ácido [³ H]-taurocólico (0,4 µM)	1 y 10 µM	> 10 ^a	
OATP1B1		[³ H]-Estradiol-17β-glucurónido (50 nM)		~ 10 ^a	
OATP1B3		[³ H]-p-Aminohipurato (1 µM)		> 10 ^a	
OAT1		[³ H]-Estrona-3-sulfato (50 nM)		> 10 ^a	
OAT3		Bromuro de [¹⁴ C]-tetraetilamonio (5 µM)		> 10 ^a	
OCT1				> 10 ^a	
OCT2				> 10 ^a	
MATE1		[¹⁴ C]-Metformina (10 µM)		> 10 ^a	
MATE2-K				> 10 ^a	
^a Se evaluaron dos concentraciones de artículos de prueba y se observó una inhibición < 50 %					

En general, los resultados de este estudio demostraron lo siguiente:

El Compuesto 1 no era un sustrato de los transportadores P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 y OCT2 en las condiciones evaluadas. El Compuesto 1 inhibió P-gp, BCRP y OATP1B1 con valores de CI₅₀ de ~100, 35,7, y ~ 10 µM, respectivamente. El Compuesto 1 (hasta 10 µM) provocó menos del 50 % de inhibición de todos los demás transportadores examinados (BSEP, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 y MATE2-K).

10

El Compuesto 1 inhibió P-gp, BCRP y OATP1B1 con valores de CI₅₀ de ~100, 35,7 y ~10 µM, respectivamente.

El Compuesto 1 (hasta 10 µM) provocó menos del 50 % de inhibición de los otros transportadores examinados (BSEP, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 y MATE2-K). Se encontró que el Compuesto 1 no tiene potencial de inhibición con una CI₅₀ > 10 µM en los transportadores BSEP, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 y MATE2-K.

EJEMPLO 5

El compuesto 1 se evaluó para evaluar la biodisponibilidad oral relativa de dosis única de formulaciones de comprimidos y cápsulas de 2 mg en ayunas, determinar el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética del comprimido de 2 mg, evaluar las posibles diferencias de género en la farmacocinética del Compuesto 1 y evaluar la seguridad y tolerabilidad en sujetos adultos sanos.

Se realizó un estudio de fase 1 aleatorizado, de dosis única, de etiqueta abierta, de tres períodos, cruzado en sujetos adultos sanos. Un total de 14 sujetos (7 hombres; 7 mujeres) se aleatorizaron 1:1 en dos grupos, Secuencia 1 y Secuencia 2. En ayunas en el primer período de tratamiento, el grupo de la Secuencia 1 recibió una dosis única de 2 mg de la formulación en cápsula de gelatina dura del Compuesto 1 (Tratamiento A), y el grupo de la Secuencia 2 recibió una dosis única de 2 mg de la formulación en comprimido del Compuesto 1 (Tratamiento B). Después de un período de reposo farmacológico de 7 días, los dos grupos se cruzaron en el segundo período de tratamiento para recibir el tratamiento alternativo en ayunas. Despues de otro período de lavado de 7 días, todos los sujetos recibieron el Tratamiento C (una dosis única de 2 mg de la formulación en comprimido del Compuesto 1 en condiciones de alimentación; es decir, comida alta en grasas y calorías estándar de la FDA) en el tercer período de tratamiento. Se recolectaron muestras de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas del Compuesto 1 en puntos de tiempo preestipicados hasta 120 horas después de la dosis. Las muestras de plasma se analizaron para el Compuesto 1 mediante el uso de un ensayo de LC/MS/MS validado. Los datos de tiempo frente a concentración plasmática del Compuesto 1 se analizaron mediante procedimientos no compartimentales en Phoenix™ WinNonlin® (Versión 6,3, Pharsight Corporation) para determinar los parámetros farmacocinéticos plasmáticos incluida la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$), el tiempo hasta la concentración máxima ($T_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el momento de la última concentración cuantificable (AUC_{0-t}) o hasta el infinito (AUC_{inf}). De acuerdo con las dos pruebas unilaterales de bioequivalencia, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) en los valores de AUC_{0-t} , AUC_{inf} y $C_{\text{máx}}$ transformados en \ln para determinar las relaciones medias geométricas (tratamientos de prueba/referencia; ver las Tablas 3 y 4 para designaciones de tratamiento) y sus intervalos de confianza del 90 % asociados para evaluar la biodisponibilidad relativa y los efectos de los alimentos. Los resultados farmacocinéticos también se estratificaron por género para evaluar las posibles diferencias entre hombres y mujeres. La seguridad y tolerabilidad se evaluaron mediante examen físico, examen oftalmológico, examen neurológico y de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), mediciones de signos vitales (presión arterial supina, frecuencia cardíaca, temperatura y frecuencia respiratoria), evaluaciones de laboratorio clínico, electrocardiogramas (ECG), monitorización por telemetría, tamizaje de tuberculosis (TB), prueba de función pulmonar (PFT, mediante el uso de espirometría) y eventos adversos (EA) notificados u observados.

No se observaron diferencias significativas entre los perfiles de concentración plasmática media frente al tiempo del Compuesto 1 para las formulaciones en comprimido y cápsula en condiciones de ayuno (Figura 1). Los intervalos de confianza del 90 % para las relaciones medias geométricas de las mediciones de exposición plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) y total (AUC) del Compuesto 1, en comparación con las formulaciones en comprimido frente a cápsula, estaban dentro del intervalo aceptado de 80 % a 125 % para establecer la bioequivalencia (Tabla 5).

No se observaron diferencias significativas entre los perfiles de concentración plasmática media frente al tiempo del Compuesto 1 para la formulación en comprimido administrada en condiciones de alimentación frente a ayunas (Figura 1). Los intervalos de confianza del 90 % para las relaciones medias geométricas de las mediciones de exposición plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) y total (AUC) del Compuesto 1, en comparación con el comprimido en condiciones de alimentación frente a ayunas, estaban dentro del intervalo aceptado de 80 % a 125 % para no establecer el efecto del alimento.

Las concentraciones plasmáticas medias del Compuesto 1 y los parámetros de exposición fueron solo moderadamente más altos en las mujeres en comparación con los hombres en todos los tratamientos.

Tres sujetos informaron un total de ocho EA durante el transcurso del estudio, lo que coincide con lo observado anteriormente en estudios de voluntarios sanos. Todos los EA se consideraron emergentes del tratamiento, y solo tres EA se consideraron relacionados con la administración de la medicación del estudio. No hubo EA graves (EAG) o EA que llevaron a la interrupción del sujeto. No se observaron anomalías clínicamente significativas en ECG o exámenes físicos. No hubo eventos adversos relacionados con signos vitales fuera de intervalo clínicamente significativo.

Se encontró que las formulaciones en cápsula y comprimido del Compuesto 1 eran bioequivalentes (intercambiables). No se demostraron diferencias significativas en la exposición del Compuesto 1 para la formulación en comprimido

administrada en condiciones de ayuno y alimentación y, por lo tanto, el Compuesto 1 puede tomarse sin tener en cuenta las comidas. Las diferencias de género modestas observadas en las mediciones de exposición farmacocinética no se consideraron probablemente clínicamente significativas. En general, el producto en investigación fue bien tolerado en sujetos sanos cuando se administró como una dosis única de 2 mg tanto en condiciones de alimentación como de ayunas.

5 **Tabla 5. Análisis estadístico que compara la exposición sistémica de un comprimido de 2 mg en condiciones de ayuno (Tratamiento B; Prueba) con la de una cápsula de 2 mg de ayunas (Tratamiento A; Referencia)**

Exposición farmacocinética Parámetro	Media geométrica ^a		GMR (%) ^b	CI 90 % ^c	
	Prueba	Ref	(Prueba/Ref)	Inferior	Superior
C _{máx}	43,49	44,26	98,25	91,42	105,59
AUC ₀₋₁₂₀	1551,17	1565,99	99,05	94,91	103,38
AUC _{0-t}	1551,2	1566,1	99,05	94,90	103,37
AUC _{inf}	1658,0	1703,8	97,31	92,82	102,02

^a Media geométrica para comprimidos de 2 mg en condiciones de ayuno (Prueba) y cápsula de 2 mg en condiciones de ayuno (Ref) basada en la media de mínimos cuadrados de los valores de parámetros transformados logarítmicamente; las unidades son ng/mL y h·ng/mL para C_{máx} y AUC, respectivamente.

^b Relación de media geométrica (%) = Media geométrica (Prueba)/Media geométrica (Ref)

^c Intervalo de confianza del 90 %

6 **Tabla 6. Análisis estadístico que compara la exposición sistémica de un comprimido de 2 mg en condiciones de alimentación (Tratamiento C; Prueba) y condiciones de ayuno (Tratamiento B; Referencia)**

Exposición farmacocinética Parámetro	Media geométrica ^a		GMR (%) ^b	CI 90 % ^c	
	Prueba	Ref	(Prueba/Ref)	Inferior	Superior
C _{máx}	44,35	43,49	101,97	95,23	109,20
AUC _{0-t}	1691,2	1551,2	109,03	104,35	113,91
AUC _{inf}	1823,6	1658,0	109,99	104,88	115,35

^a Media geométrica para comprimidos de 2 mg en condiciones de alimentación (Prueba) y comprimidos de 2 mg en condiciones de ayuno (Ref) basada en la media de mínimos cuadrados de los valores de los parámetros transformados logarítmicamente; las unidades son ng/mL y h·ng/mL para C_{máx} y AUC, respectivamente.

^b Relación de media geométrica (%) = Media geométrica (Prueba)/Media geométrica (Ref)

^c Intervalo de confianza del 90 %

10

EJEMPLO 6 (ejemplo de referencia)

El Compuesto 1 (1 mg, 2 mg) se evalúa en un estudio de secuencia fija, aleatorizado, de tres tratamientos, de etiqueta abierta para evaluar la farmacocinética (FC), la farmacodinámica (PD), la seguridad y la tolerabilidad en plasma en presencia y ausencia de dosificación de fluconazol (un inhibidor moderado de CYP2C9), gemfibrozil (un inhibidor fuerte de CYP2C8) o rifampin (un inductor moderado de CYP2C8 y CYP2C9) en sujetos adultos sanos.

15

Con base en los resultados de los estudios de metabolismo *in vitro* completados y un estudio clínico de equilibrio de masa en seres humanos, el Compuesto 1 parece metabolizarse extensamente (> 25 % en general) por vías oxidativas (CYP2C8

y CYP2C9) y de conjugación (UGT1A7, menor extensión UGT1A1 y UGT1A4). El Compuesto 1 se elimina de la circulación sistémica principalmente debido al metabolismo y la excreción biliar/fecal. Los cambios potenciales en la farmacocinética del Compuesto 1 se evalúan en presencia y ausencia de fármacos coadministrados que pueden afectar una o más de estas vías de metabolismo/eliminación—fluconazol o gemfibrozil debido a los efectos significativos de inhibición sobre CYP, y rifampin debido a los efectos significativos de inducción sobre CYP.

El estudio comprende uno de tres tratamientos: 1) Compuesto 1 (1 mg) solo y en presencia de fluconazol en estado estacionario (dosis de carga de 400 mg seguida de una dosis oral diaria de 200 mg); 2) Compuesto 1 (1 mg) solo y en presencia de gemfibrozil en estado estacionario (dosis oral de 600 mg dos veces al día); y 3) Compuesto 1 (2 mg) solo y en presencia de rifampin en estado estacionario (dosis oral diaria de 600 mg).

Cada tratamiento consiste en dos períodos: período 1 (administración de una dosis oral única del Compuesto 1 solo) y período 2 (administración del Compuesto 1 en presencia de un fármaco inhibidor o inductor). Cada período se separará por un período de lavado de 7 días.

En el período 1 el día 1, después de un ayuno nocturno, los sujetos (n=16 por grupo de tratamiento) recibirán una dosis oral única del Compuesto 1 (1 mg para los tratamientos A y B; 2 mg para el tratamiento C) y la farmacocinética de dosis única se evaluará durante los próximos 7 días.

En el período 2, los 16 sujetos de cada grupo de tratamiento se tratarán de la siguiente manera:

Tratamiento A: El día 8, a los sujetos se les administrará una dosis única de fluconazol (400 mg) seguido de una dosificación diaria de fluconazol (200 mg) hasta el día 23. El día 12, después de un ayuno nocturno de al menos 8 horas, se administrará una dosis única del Compuesto 1 (1 mg) 30 minutos después de la dosis diaria de fluconazol.

Tratamiento B: El día 8, se administrará a los sujetos gemfibrozil (600 mg) dos veces al día hasta el día 23. El día 12, después de un ayuno nocturno de al menos 8 horas, se administrará una dosis única de Compuesto 1 (1 mg) 30 minutos después de la dosis diaria de gemfibrozil.

Tratamiento C: El día 8, a los sujetos se les administrará rifampin (600 mg) una vez al día hasta el día 23. El día 15, después de un ayuno nocturno de al menos 8 horas, se administrará una dosis única del Compuesto 1 (2 mg) 30 minutos después de la dosis diaria de rifampin.

Los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos del Compuesto 1 se evalúan después de la administración de la dosis el día 1 (Compuesto 1 solo) y el día 12/15 (en presencia de un inhibidor o inductor de CYP2C8/CYP2C9 en estado estacionario). Los parámetros farmacocinéticos medidos incluirán lo siguiente evaluado mediante el uso de un análisis de modelo de covarianza para cada comparación (es decir, Compuesto 1 solo frente al el inhibidor o inductor de CYP2C8/CYP2C9):

- Cmáx: concentración máxima determinada directamente a partir del perfil de tiempo y concentración
- tmáx: tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima tras la administración del fármaco determinado directamente a partir del perfil de concentración-tiempo
- t½: vida media de eliminación terminal calculada como: $\ln 2/\lambda z$
- λz: constante de tasa de eliminación terminal determinada por la selección de al menos 3 puntos de datos en la fase terminal de la curva concentración-tiempo
- AUC0-24: área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) de cero a 24 horas calculada mediante la regla trapezoidal logarítmica lineal
- AUC0-168: área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) de cero a 168 horas calculada mediante el uso de la regla trapezoidal logarítmica lineal
- AUC0-t
- AUCfinal: AUC desde el tiempo cero hasta el momento de la última concentración cuantificable (tfinal) calculada mediante el uso de la regla trapezoidal logarítmica lineal
- AUC_{0..}: AUC desde el tiempo cero hasta el infinito calculado mediante el uso de la regla trapezoidal logarítmica lineal
- CL/F: aclaramiento corporal total después de la administración oral

- Vz/F: volumen de distribución aparente después de la administración oral basado en la fase terminal
- MR: relación metabólica calculada como AUC0-168 (metabolito) / AUC0-168 (original)

Los análisis primarios evalúan la farmacocinética del Compuesto 1 y los metabolitos principales potenciales para evaluar el grado de interacción fármaco-fármaco.

REIVINDICACIONES

1. Ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento de un individuo con un trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P₁);

5 en donde el trastorno asociado al receptor de esfingosina 1-fosfato subtipo 1 (S1P₁) se selecciona entre: una enfermedad o trastorno autoinmune, una enfermedad o trastorno inflamatorio, espondilitis anquilosante, cirrosis biliar, cáncer, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, diabetes tipo I, nefropatía hipertensiva, glomeruloesclerosis, lesión por isquemia-reperfusión miocárdica y acné;

10 en donde el procedimiento comprende:

15 administrar al individuo que lo necesita una forma de dosificación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

la forma de dosificación se administra en condiciones de alimentación;

20 la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a 0,5 a 5,0 mg del Compuesto 1; y

25 la forma de dosificación farmacéutica tiene una relación media de alimentación/ayuno del área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,25 y una relación media de alimentación/ayuno de la concentración plasmática máxima (Cmáx) de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,25

2. Ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1: en donde el procedimiento no es específico de género.

- 25 3. Ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2: en el que el procedimiento comprende además controlar al individuo para detectar una infección activa.

- 30 4. Ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 3: en donde el procedimiento comprende además interrumpir la administración si el individuo desarrolla una infección activa.

- 35 5. Ácido R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4: en donde el tratamiento comprende:

inducir y/o mantener la respuesta clínica;

mejorar la apariencia endoscópica de la mucosa; y/o

inducir y/o mantener la remisión clínica.

- 40 6. Ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5: en el que el Compuesto 1 se administra sin titulación.

- 45 7. Ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6: en el que dicha administración no produce eventos adversos serios.

8. Ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7: en el que el Compuesto 1 se administra sin inducir sustancialmente una reducción aguda de la frecuencia cardíaca o un bloqueo cardíaco en el individuo.

9. Ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8: en el que el trastorno asociado al receptor S1P₁ es la enfermedad inflamatoria intestinal.
- 5 10. Ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9: en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa.
11. Ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 10: en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa moderada a gravemente activa.
- 10 12. Ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11:
en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad equivalente a 2 mg del Compuesto 1.
- 15 13. Ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12:
en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día al individuo.
- 20 14. Ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13:
en donde el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es una sal de L-arginina del Compuesto 1.
- 25 15. Ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 1), o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13:
en donde el Compuesto 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es una sal de L-arginina del Compuesto 1 del mismo, es una forma cristalina anhidra, no solvatada de una sal de L-arginina del Compuesto 1.

30

1/1

Perfiles de concentración plasmática media de Compuesto 1 en el tiempo

