(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 552 823**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/137	(2006.01)
A61P 37/00	(2006.01)
A61P 37/06	(2006.01)
A61K 31/135	(2006.01)
A61K 31/138	(2006.01)
A61K 31/661	(2006.01)
C07F 9/10	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2009** **E 09797234 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015** **EP 2379067**

(54) Título: **Régimen de dosificación para fingolimod para el tratamiento de la esclerosis múltiple**

(30) Prioridad:

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

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 552 823 T3

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

DESCRIPCIÓN

Régimen de dosificación para fingolimod para el tratamiento de la esclerosis múltiple

La presente invención se refiere a un régimen de dosificación de un modulador o agonista de receptores de S1P. De manera más específica, la presente invención se refiere a un régimen de dosificación para el tratamiento de pacientes que padecen esclerosis múltiple con un modulador o agonista de receptores de S1P.

Los moduladores o agonistas de receptores de S1P son compuestos que se señalan como agonistas en uno o más receptores de 1-fosfato de esfingosina, por ejemplo, S1P1 a S1P8. La unión de un agonista a un receptor de S1P, por ejemplo, puede dar como resultado la disociación de las proteínas G heterotriméricas intracelulares hasta Gα-GTP y Gβγ-GTP, y/o la fosforilación incrementada del receptor ocupado por el agonista, y/o la activación de rutas de señalización/quinasas posteriores.

Los moduladores o agonistas de receptores de S1P son compuestos terapéuticos útiles para el tratamiento de diversas afecciones en mamíferos, especialmente en seres humanos. Por ejemplo, se ha demostrado la eficacia de los moduladores o agonistas de receptores de S1P en la prevención del rechazo de transplantes en modelos en rata (piel, corazón, hígado, intestino delgado), perro (riñón), y mono (riñón). Además, debido a su potencia inmunomoduladora, los moduladores o agonistas de receptores de S1P también son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. En particular, se ha demostrado la eficacia del agonista de receptores de S1P FTY720 en el tratamiento de la esclerosis múltiple en seres humanos (como se describió, por ejemplo, en "FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis". Mehling M, Brinkmann V, Antel J, Bar-Or A, Goebels N, Vedrine C, Kristofic C, Kuhle J, Lindberg RL, Kappos L. Neurology. 14 oct. 2008;71(16):1261-7; y "Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis". Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G, Radue EW; FTY720 D2201 Study Group. N Engl J Med. 14 sep. 2006;355(11):1124-40.). Schmouder et al.: "Multiple Sclerosis" 17 septiembre 2008, Sage London, XP09127649 *"Oral fingolimod (FTY720), 0.5 or 1.25 for 14 days* has no *effect on cardiac function"* se refiere a un estudio clínico de fase III que implicó la administración diaria de 0,5 mg y 1,25 mg de fingolimod en pacientes que padecían esclerosis múltiple, y menciona la disminución transitoria de la frecuencia cardiaca que se da después de iniciar la terapia con fingolimod. Este documento también describe que la administración de tales dosis diarias en voluntarios sanos no afecta a la función cardiaca.

Budde K et al J Am Soc Nephrol, 13, nº 4, 1 ene. 2002; págs. 1073-1083 ("*First human trial of FTY720, a novel immunomodulator, in stable renal transplant patents*") describe los primeros datos de seguridad y farmacocinética y farmacodinámica obtenidos en pacientes humanos que recibieron fingolimod. Estos pacientes recibieron una única dosis de 0,25 mg a 3,5 mg. Este documento menciona que se dio una bradicardia transitoria y asintomática en algunos pacientes, y que las dosis mayores de FTY720 estuvieron asociadas con más frecuencia a bradicardia.

D. Kinshuck, en www.diabeticretinopathy.org.uk, es una revisión educativa sobre la tensión arterial y la diabetes, y hace hincapié en la necesidad de mantener una tensión arterial adecuada para evitar el riesgo de enfermedades tales como la diabetes. Este documento explica que los fármacos capaces de disminuir la tensión arterial pueden tener efectos secundarios sistémicos intensos, y tales efectos se pueden evitar mediante un incremento por etapas de la dosis, según la reducción necesaria de la tensión arterial.

La esclerosis múltiple es la causa principal de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, y el trastorno desmielinizante más habitual del sistema nervioso central. Las terapias disponibles actualmente, tales como interferón-β y acetato de glatirámero, solamente tienen una eficacia modesta, y por lo tanto solamente muestran efectos mínimos sobre la progresión de la enfermedad. Además, estos agentes biológicos se administran de manera parenteral y están asociados a algunos efectos adversos tales como, por ejemplo, reacciones localizadas en el sitio de inyección y síntomas piréticos. Por lo tanto, existe una gran necesidad médica de un tratamiento oral eficaz para la esclerosis múltiple.

Los moduladores o agonistas de receptores de S1P pueden producir un efecto cronotrópico negativo, es decir, pueden reducir la frecuencia cardiaca, como se describió, p.ej., en "FTY720: Placebo-Controlled Study of the Effect on Cardiac Rate and Rhythm in Healthy Subjects", Robert Schmouder, Denise Serra, Yibin Wang, John M. Kovarik, John DiMarco, Thomas L. Hunt y Marie-Claude Bastien. J. Clin. Pharmacol. 2006; 46; 895. La administración de 1,25 mg de FTY720 puede inducir una disminución de la frecuencia cardiaca de aproximadamente 8 latidos/min (LPM).

Como consecuencia de este efecto secundario, la terapia con un modulador o agonista de S1P se puede tener que iniciar bajo una estrecha supervisión médica para comprobar que la frecuencia cardiaca se mantiene a un nivel aceptable. Esto puede implicar la hospitalización de los pacientes, lo que hace que el tratamiento sea más caro y complicado.

Por lo tanto, existe la necesidad de reducir el efecto secundario cronotrópico negativo que se puede generar por la administración de moduladores o agonistas de receptores de S1P, mientras se mantiene la capacidad de administrar una dosificación adecuada para tratar o prevenir las enfermedades para las que se administra el compuesto. Existe además la necesidad de aumentar el cumplimiento por parte de los pacientes.

Descripción breve de la invención

Sorprendentemente, se ha descubierto que mediante la administración del modulador o agonista de receptores de S1P de la invención según un régimen de dosificación específico, es posible reducir los efectos secundarios que pueden estar asociados a la administración de tales compuestos. Por ejemplo, mediante la administración de un agonista o modulador de receptores de S1P de la invención según el régimen de dosificación específico de la presente invención, se puede reducir significativamente, o incluso eliminar completamente, el efecto secundario cronotrópico negativo. En particular, se puede evitar una reducción brusca de la frecuencia cardiaca.

Mediante la administración de un agonista o modulador de receptores de S1P de la invención según el régimen de dosificación específico de la presente invención, también se puede reducir significativamente o incluso eliminar completamente el riesgo de que los pacientes que toman el agonista o modulador de receptores de S1P padezcan bloqueos auriculoventriculares (AV) o pausa cardiaca.

Además, el régimen de dosificación específico de la presente invención permite administrar un agonista o modulador de receptores de S1P a categorías de pacientes para los que la proporción riesgo/beneficio puede ser menos favorable de otra manera. Tales pacientes son, por ejemplo, pacientes susceptibles o que padecen insuficiencia cardiaca o arritmias, pacientes con bloqueos auriculoventriculares de grado elevado o síndrome de disfunción sinusal, pacientes con historial de episodios sincopales, o pacientes en tratamiento con beta bloqueantes o antiarrítmicos, tales como pacientes en tratamiento con fármacos antiarrítmicos; o pacientes que se han sometido a una interrupción o descanso del tratamiento en el régimen de dosificación de mantenimiento, p.ej., un descanso de más de 4 días, más de 6, 8, 10, 12 ó 14 días.

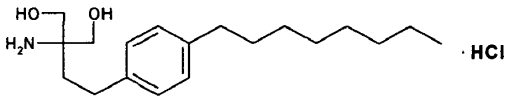
El régimen de dosificación de la presente invención es un régimen para el inicio de la terapia con el modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, que posibilita que se alcance el intervalo de dosificación terapéutica diaria estándar de dicho modulador o agonista de receptores de S1P con mínimos efectos cronotrópicos negativos y/o efectos de bloqueo AV posiblemente asociados a la terapia con moduladores de receptores de S1P.

Moduladores o agonistas de receptores de S1P

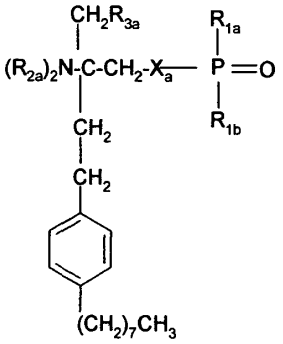
Los agonistas o moduladores de receptores de S1P de la invención son compuestos que, además de sus propiedades de unión de S1P, también tienen propiedades acelerantes de la migración de linfocitos. Por ejemplo, los compuestos pueden generar una linfopenia que resulta de la redistribución de los linfocitos de la circulación hacia el tejido linfático secundario, que preferiblemente es reversible, sin provocar una inmunoinhibición generalizada. De manera adecuada, las células indiferenciadas son retenidas, y las células T CD4 y CD8 y las células B de la sangre se estimulan para migrar hacia los nódulos linfáticos (NL) y placas de Peyer (PP).

Un modulador o agonista de receptores de S1P especialmente preferido según la invención es FTY720, es decir, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil) etil]propano-1,3-diol en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable (denominado más adelante en la presente memoria Compuesto A), o un profármaco del mismo.

En una realización de la invención, el modulador o agonista de receptores de S1P es hidrocloruro de FTY720, como se muestra a continuación:



En otra realización de la invención, el modulador o agonista de receptores de S1P es fosfato de FTY720 (Compuesto B), que es un compuesto de fórmula IIa



En la que R_{2a} es H, R_{3a} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH.

Régimen de Dosificación

Como se indicó previamente, la presente invención proporciona un nuevo régimen de dosificación que se adapta para minimizar los efectos cronotrópicos negativos y/o los efectos de bloqueo AV posiblemente asociados a la terapia con modulador o agonista de receptores de S1P.

Los efectos cardiacos incluyen bloqueos AV, que incluyen bloqueos AV de primer grado (p.ej. intervalos PR mayores de 0,2 segundos) y bloqueos AV de segundo grado, p.ej. bloqueos AV de primer grado. Los efectos cardiacos incluyen pausas cardiacas, p.ej. pausas cardiacas mayores de 2 segundos.

Según la invención, se proporciona el uso de un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal manera que durante el periodo inicial de tratamiento la dosificación es inferior a la dosificación diaria estándar y la dosificación se incrementa, opcionalmente por etapas, o solamente una vez, hasta que se alcanza la dosis de dosificación diaria estándar. Después, el tratamiento continúa preferiblemente con la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista de receptores de S1P.

Preferiblemente, durante el periodo inicial de tratamiento, la medicación se administra en un régimen de dosificación de forma que la disminución diaria de frecuencia cardiaca (p.ej. frecuencia cardiaca diaria media o mínima) es aceptable o clínicamente no significativa, o que el ritmo sinusal del paciente es normal. Por ejemplo, la disminución diaria de la frecuencia cardiaca (p.ej. frecuencia cardiaca diaria media o mínima) puede ser menor de alrededor de 4 lpm, p.ej. menor de alrededor de 3 lpm o menor de alrededor de 2 lpm.

La expresión "ritmo sinusal normal" se refiere al ritmo sinusal del paciente cuando no está sometido a tratamiento. La determinación del ritmo sinusal normal se halla dentro de la capacidad de un médico. Un ritmo sinusal normal dará lugar en general a una frecuencia cardiaca en el intervalo de 60-100 lpm.

Preferiblemente, durante el periodo inicial de tratamiento, la dosificación es inferior a la dosificación diaria estándar, y la dosificación se incrementa, opcionalmente por etapas, o solamente una vez, hasta que se alcanza la dosis de dosificación diaria estándar. Después, el tratamiento continúa preferiblemente con la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista de receptores de S1P.

Según la invención, el "periodo inicial de tratamiento" se refiere al periodo durante el cual el modulador o agonista de receptores de S1P de la invención se administra a una dosificación inferior a la dosificación diaria estándar. Preferiblemente, el "periodo inicial de tratamiento" comienza con la primera administración de dicho modulador o agonista de receptores de S1P.

La duración del periodo inicial de tratamiento puede variar. En una realización, el periodo inicial de tratamiento es de hasta 10 días, p.ej. alrededor de una semana. En una realización adicional, el periodo inicial de tratamiento es de 5 a 14 días, p.ej. 4 a 12 días. En una realización adicional, el periodo inicial de tratamiento es de 7 a 10 días. En una realización adicional, el periodo inicial de tratamiento es de 4 a 7 días. En realizaciones adicionales, el periodo inicial de tratamiento se selecciona de 10 días, o 9 días, o 8 días, o 7 días, o 6 días, o 5 días, o 4 días.

Como se definió anteriormente en la presente memoria, la dosificación diaria estándar (también denominada dosis diaria estándar) se refiere a la dosis de mantenimiento diaria necesaria del fármaco que se administra a los pacientes para tratar o prevenir la enfermedad que se va a tratar o prevenir. De manera adecuada, la dosificación diaria estándar corresponde a la dosificación terapéuticamente eficaz.

La dosificación terapéuticamente eficaz (también denominada dosis terapéutica) se refiere a la dosificación del modulador o agonista de receptores de S1P de la invención que es necesaria para tratar de manera eficaz la enfermedad o afección deseada (es decir, de forma que el sujeto muestre signos o síntomas reducidos de rebote de la enfermedad que se va a tratar o prevenir, y preferiblemente sin signos ni síntomas en absoluto).

Durante el periodo inicial de tratamiento, el modulador o agonista de receptores de S1P de la invención se administra a una dosificación, p.ej., de hasta 4 veces menos que la dosis de mantenimiento diaria estándar, p.ej. que la dosis terapéutica.

En una realización preferida, se proporciona el uso de un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal manera que durante el periodo inicial de tratamiento (p.ej. los primeros 10 días de tratamiento, p.ej. la primera semana de tratamiento, o los primeros 5 a 14 días de tratamiento, los primeros 4 a 12 días de tratamiento, o los primeros 7 a 10 días de tratamiento, o los primeros 10, 9, 8, 7, 6, 5 ó 4 días de tratamiento), la dosificación de dicho modulador o agonista de receptores de S1P se administra a una dosificación de hasta 10 veces menos, p.ej. hasta 5 veces menos, que la dosis diaria estándar, p.ej. la dosis terapéutica. Opcionalmente, la dosis se eleva después por etapas hasta la dosis diaria estándar, p.ej. la dosis terapéutica, durante el periodo inicial de tratamiento como se definió anteriormente en la presente memoria.

Según la invención, las medicaciones comprenden la medicación para pacientes que padecen esclerosis múltiple, por ejemplo esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) o esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP), p.ej. para pacientes que padecen RRMS.

El régimen de dosificación de la presente invención es especialmente útil para tratar pacientes con riesgo de efectos secundarios cardiacos, por ejemplo pacientes con riesgo de insuficiencia cardiaca, arritmias, pacientes con bloqueos auriculoventriculares de grado elevado o síndrome de disfunción sinusal, pacientes con historial de episodios sincopales, o pacientes que requieren o en tratamiento con beta bloqueantes, o pacientes que requieren o en tratamiento con antiarrítmicos, tales como pacientes en tratamiento con fármacos antiarrítmicos de clase Ia (p.ej. quinidina, procainamida) o de clase III (p.ej., amiodarona, sotalol).

Según la invención, para el compuesto A (o B), la dosificación diaria estándar es una dosificación diaria de alrededor de 0,5 mg.

Según la invención, la dosificación del modulador o agonista de receptores de S1P de la invención durante el periodo inicial de tratamiento se incrementa por etapas en incrementos definidos hasta la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista de receptores de S1P. Preferiblemente, la dosificación de dicho modulador o agonista de receptores de S1P durante el periodo inicial de tratamiento como se definió anteriormente en la presente memoria, p.ej. durante los 10 días iniciales, p.ej. 1 a 9 días, p.ej. primera semana de tratamiento, se incrementa al doble.

En otra realización de la invención, la dosificación inicial administrada durante el periodo inicial de tratamiento como se definió anteriormente en la presente memoria es alrededor de 4 veces menor que la dosificación diaria estándar, p.ej. que la dosis terapéutica, y se incrementa después en incrementos hasta una dosificación diaria que es alrededor de 2 veces menor que la dosificación diaria estándar. Después, se comienza el tratamiento a la dosificación diaria estándar.

Se puede administrar la misma dosis durante los primeros 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 días de tratamiento antes de incrementar la dosificación, preferiblemente durante los primeros 2 a 4 días de tratamiento. De manera adecuada, cada incremento de dosificación gradual posterior se administra durante 1, 2, 3, 4 ó 5 días. En una realización particular, cada incremento de dosificación gradual posterior se administra durante 2 ó 3 días.

Durante el periodo inicial de tratamiento, es decir, antes de que se administre la dosificación diaria estándar, se puede administrar la misma dosificación inicial durante los primeros 1 a 7 días, p.ej. durante 2 a 5 días, p.ej. los primeros 2 días, antes de que se incremente adicionalmente la dosificación, p.ej. hasta la dosificación diaria estándar en un incremento.

Por ejemplo, el primer incremento de dosificación se puede dar del día 2 al día 5, p.ej. día 2 al día 4, p.ej. día 2, día 3, día 4 o día 5, después de la primera administración. El segundo incremento de dosificación se puede dar del día 4 al 10, p.ej. día 4 al 6, p.ej. día 5, después de la primera administración. El tercer incremento de dosificación se puede dar del día 6 al 10, p.ej. día 6 ó 7, después de la primera administración.

Según la invención, solamente se dan dos incrementos de dosificación antes de que se administre la dosificación diaria estándar, p.ej. la dosificación terapéutica.

Según la invención, el modulador o agonista de receptores de S1P es el Compuesto A o el Compuesto B, p.ej. FTY720, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, p.ej. la sal de hidrocloruro de FTY720.

Según la invención, la dosificación inicial más alta del modulador o agonista de receptores de S1P de la invención (p.ej. el Compuesto A, el Compuesto B o una sal de los mismos) es 0,125 mg.

Según la invención, el régimen comprende una dosis diaria inicial de 0,125 mg que se incrementa posteriormente hasta una dosis diaria de 0,25 mg durante el periodo inicial de tratamiento. Después, se continúa el tratamiento con la dosificación diaria estándar, p.ej. 0,5 mg. De nuevo, este régimen está adaptado en particular para el compuesto A.

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

1.1 El uso de un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardiaca, p.ej. el compuesto A, o B, o una sal o profármaco del mismo, preferiblemente el compuesto A, una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal manera a un sujeto que la disminución diaria de la frecuencia cardiaca (p.ej. la frecuencia cardiaca diaria media) es aproximadamente de 2 latidos/min o menos.

1.2 El uso de un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, o B, o una sal o profármaco del mismo, preferiblemente el compuesto A, una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal manera a un sujeto que, en el día en que se administra

la dosificación terapéutica de dicho modulador o agonista de receptores de S1P, la disminución de la frecuencia cardiaca (p.ej. la frecuencia cardiaca diaria media) es aproximadamente de 2 latidos/min o menos.

1.3 El uso de un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, o B, o una sal o profármaco del mismo, preferiblemente el compuesto A, una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra a una dosificación inferior a la dosificación estándar, p.ej. 4 veces menos, que la dosificación diaria estándar, durante el periodo inicial, p.ej. durante los primeros 10 días de tratamiento o durante la primera semana de tratamiento. La dosificación se incrementa después por etapas hasta la dosificación diaria estándar, p.ej. la dosificación terapéutica, de dicho agonista de receptores de S1P.

Durante el periodo inicial de tratamiento, p.ej. los 10 días iniciales, p.ej. 9 días, p.ej. la primera semana de tratamiento, la dosificación diaria del modulador o agonista de receptores de S1P de la invención es inferior a la dosificación estándar, y se eleva por etapas dos veces, hasta la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista de receptores de S1P, y después se continúa el tratamiento con la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista de receptores de S1P.

1.4 El uso de un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, o B, o una sal o profármaco de los mismos, preferiblemente el compuesto A, una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal manera que durante el periodo inicial de tratamiento, p.ej. los 10 días iniciales de tratamiento, p.ej. la primera semana de tratamiento, la dosificación de dicho modulador o agonista de receptores de S1P es 4; y 2 veces menor que la dosificación diaria estándar, respectivamente, y después se continúa el tratamiento con la dosificación diaria estándar del modulador o agonista de receptores de S1P.

1.5. El uso de un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, B, o una sal o profármaco de los mismos, preferiblemente el compuesto A, o una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal manera que durante los 2 a 4 días iniciales de tratamiento la dosificación de dicho modulador o agonista de receptores de S1P de la invención no es mayor de ¼ de la dosis diaria estándar del modulador o agonista de receptores de S1P.

1.6 El uso de un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, B, o una sal o profármaco de los mismos, preferiblemente el compuesto A, o una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal manera que durante los 2 a 4 días iniciales de tratamiento la dosificación de dicho modulador o agonista de receptores de S1P no es mayor del 25% de la dosis diaria estándar del modulador o agonista de receptores de S1P.

1.7 El uso de un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, B, o una sal o profármaco de los mismos, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal manera que durante los 10 días iniciales, p.ej. 9 días, de tratamiento la dosificación de dicho modulador o agonista de receptores de S1P es inferior a la dosificación diaria estándar de dicho modulador o agonista de receptores de S1P, y después la dosificación se eleva de forma que la dosificación diaria estándar se administra en dos incrementos de dosis, y después se continúa el tratamiento con la dosificación diaria estándar de dicho agonista de receptores de S1P.

1.8 El uso de un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, o B, o una sal o profármaco de los mismos, preferiblemente el compuesto A, una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal manera a un sujeto que el posible riesgo de bloqueo AV se limita o reduce hasta un nivel clínicamente no significativo. Preferiblemente, después el uso es como se definió en 1.1 a 1.7.

1.9 El uso de un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, o B, o una sal o profármaco de los mismos, preferiblemente el compuesto A, una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra de tal manera a un sujeto que el ritmo sinusal del paciente es normal. Preferiblemente, después el uso es como se definió en 1.1 a 1.7.

1.10 El uso como se definió en 1.1 a 1.9, en el que el periodo inicial de tratamiento es de hasta 10 días, p.ej. hasta 8 días, p.ej. una semana.

1.11 El uso como se definió en 1.1 a 1.10, en el que la medicación se administra a un paciente que tiene riesgo de insuficiencia cardiaca.

1.12 El uso como se definió en 1.1 a 1.10, en el que la medicación se administra a un paciente que tiene riesgo de bloqueo AV.

1.13 El uso como se definió en 1.1 a 1.10, en el que la medicación se administra a un paciente que experimenta síntomas que incluyen mareos, fatiga, palpitaciones.

1.14 El uso como se definió en 1.1 a 1.10, en el que la medicación se administra a un paciente con bloqueos auriculoventriculares de grado elevado o síndrome de disfunción sinusal.

1.15 El uso como se definió en 1.1 a 1.10, en el que la medicación se administra a un paciente con arritmias, p.ej. que requiere o en tratamiento con fármacos antiarrítmicos de clase Ia (p.ej. quinidina, procainamida) o de clase III (p.ej. amiodarona, sotalol).

1.16 El uso como se definió en 1.1 a 1.10, en el que la medicación se administra a un paciente que requiere o en terapia con beta-bloqueantes.

1.17 El uso como se definió en 1.1 a 1.16, en el que la medicación se administra a un paciente que padece esclerosis múltiple, en el que la administración de dicho modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, o B, o una sal o profármaco de los mismos, preferiblemente el compuesto A, una sal o profármaco del mismo, se ha interrumpido durante más de 10 días, p.ej. más de 12 días, p.ej. más de 14 días.

1.18 El uso de FTY720, una sal o profármaco del mismo, en la fabricación de una medicación, en el que dicha medicación se administra, después de un régimen inicial como se definió anteriormente en la presente memoria, a una dosificación diaria de alrededor de 0,5 mg.

1.19 El uso como se definió en 1.1 a 1.18, para tratar EMRR.

1.20 El uso de FTY720 (Compuesto A), Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, en el que, antes de comenzar la administración de FTY720, el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a la dosificación diaria estándar, el FTY720, el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosificación diaria que es inferior a la dosificación diaria estándar durante un periodo inicial de tratamiento como se definió anteriormente en la presente memoria (p.ej. hasta 10 días).

1.21 El uso como se definió en 1.20, en el que se administra una dosis diaria inicial de 0,125 mg que se incrementa posteriormente a 0,25 mg durante el periodo inicial de tratamiento, y después se continúa el tratamiento con la dosificación diaria estándar de 0,5 mg.

En un método de tratamiento con un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, B o una sal o profármaco de los mismos, la mejora se debe a que dicho modulador o agonista de receptores de S1P se administra de tal manera que durante el periodo inicial de tratamiento, p.ej. los 10 días iniciales, p.ej. 9 días, p.ej. primera semana, de tratamiento, la dosificación es inferior a la dosificación estándar, p.ej. 4 veces menor, p.ej. 2 veces menor, que la dosificación diaria estándar, y se incrementa, por etapas, hasta la dosificación diaria estándar. Después, se continúa el tratamiento con la dosificación diaria eficaz estándar.

Además se proporciona:

2.1 Un método para tratar a un paciente que lo necesita, y tal método comprende administrar un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención que induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardiaca, p.ej. el compuesto A, B, o una sal o profármaco de los mismos, que comprende administrar al sujeto dicho modulador o agonista de receptores de S1P, de tal manera que en el día en el que se administra la dosificación terapéutica la disminución de la frecuencia cardiaca (p.ej., la frecuencia cardiaca diaria media) no es clínicamente significativa, preferiblemente se limita a aproximadamente 2 latidos/min o menos.

2.2 Un método como se definió en 2.1, que comprende administrar al sujeto dosis sub-terapéuticas del modulador o agonista de receptores de S1P de la invención durante el periodo inicial de tratamiento.

2.3 Un método para tratar la esclerosis múltiple, p.ej. EMRR, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, B, o una sal o profármaco de los mismos, a una dosificación diaria que es inferior a la dosificación diaria estándar, y elevar la dosificación diaria por etapas hasta la dosificación diaria estándar durante el periodo inicial de tratamiento, p.ej. los primeros 10 días.

2.4 Un método para mejorar o prevenir un efecto secundario cronotrópico negativo asociado a un tratamiento que usa un modulador o agonista de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, B, o una sal o profármaco de los mismos, de un sujeto que padece esclerosis múltiple, que comprende administrar al sujeto que lo necesita dicho modulador o agonista de receptores de S1P a una dosificación diaria que es inferior a la dosificación diaria estándar durante un periodo de tratamiento inicial y elevar la dosificación diaria por etapas hasta la dosificación diaria estándar.

2.5 Un método como se definió en 2.1 a 2.4, en el que el periodo inicial de tratamiento es de hasta 10 días, p.ej. hasta 8 días, p.ej. una semana.

2.6 Un método como se definió en 2.1 a 2.4, en el que el periodo de tratamiento inicial es de 6-14 días, p.ej. 7-10 días, p.ej. 7 días o menos, como se describió anteriormente en la presente memoria.

2.7 El método como se definió en 2.1 a 2.6, en el que el modulador o agonista de receptores de S1P es FTY720 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, p.ej. sal de hidrocloruro, o fosfato de FTY720, y se administra, después de un régimen inicial, a una dosificación diaria de alrededor de 0,5 mg.

2.8 Un método para tratar la esclerosis múltiple, p.ej. EMRR, en un paciente que necesita tal tratamiento, y el método comprende iniciar el tratamiento con el modulador o agonista de receptores de S1P de la invención a una dosificación diaria que es inferior a la dosificación terapéutica diaria estándar durante un periodo inicial de tratamiento, y después comenzar la administración del modulador o agonista de receptores de S1P de la invención a la dosificación terapéutica diaria estándar necesaria.

2.9 Un método para mejorar o prevenir un efecto secundario cronotrópico negativo asociado a un tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria que usa un modulador o agonista de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, B, o una sal o profármaco de los mismos, y el método comprende administrar el modulador o agonista de receptores de S1P a una dosificación diaria que es inferior a la dosificación diaria estándar durante un periodo de tratamiento inicial, y elevar la dosificación diaria, por etapas, hasta la dosificación diaria estándar.

2.10 Un método para tratar la esclerosis múltiple, p.ej. EMRR, en un paciente que tiene riesgo de insuficiencia cardiaca, y el método comprende administrar el modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, B, o una sal o profármaco de los mismos.

2.11 Un método para tratar la esclerosis múltiple, p.ej. EMRR, en un paciente que tiene riesgo de bloqueo AV, con bloqueos auriculoventriculares de grado elevado o síndrome de disfunción sinusal, y el método comprende administrar el modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, B, o una sal o profármaco de los mismos.

2.12 Un método para tratar la esclerosis múltiple, p.ej. EMSS, en un paciente que experimenta síntomas que incluyen mareos, fatiga, palpitaciones, y el método comprende administrar el modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, B, o una sal o profármaco de los mismos.

2.13 Un método para tratar la esclerosis múltiple, p.ej. EMRR, en un paciente con arritmias, p.ej. que requiere o en tratamiento con fármacos antiarrítmicos de clase Ia (p.ej. quinidina, procainamida) o de clase III (p.ej. amiodarona, sotalol); o en un paciente que requiere o en terapia con beta-bloqueantes, y el método comprende administrar el modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, B, o una sal o profármaco de los mismos.

2.14 Un método para tratar la esclerosis múltiple, p.ej. EMRR, a la vez que se limita la aparición de síntomas que incluyen mareos, fatiga, palpitaciones cardiacas, y el método comprende administrar el modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, B, o una sal o profármaco de los mismos.

2.15 Un método como se definió en 2.8 ó 2.14, en el que el modulador o agonista de receptores de S1P se selecciona del Compuesto A (FTY720), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y fosfato de FTY720 (Compuesto B), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización de la invención, se proporciona

3.0 Un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención para el uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, p.ej. EMRR, en el que, antes de comenzar la administración del modulador o agonista de receptores de S1P a la dosificación terapéutica diaria estándar, dicho modulador o agonista de receptores de S1P se administra a una dosificación diaria que es inferior a la dosificación terapéutica diaria estándar durante un periodo inicial de tratamiento.

4.0 Un kit que contiene unidades diarias de medicación de un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, B, o una sal o profármaco de los mismos, de dosificación diaria variable, en el que dichas dosis son inferiores a la dosificación diaria estándar.

4.1 Un kit que comprende unidades de medicación de un modulador o agonista de receptores de S1P como se definió en la presente memoria para la administración según el régimen de dosificación definido en la presente memoria, en el que se administran una o más unidades de dosis baja de una concentración de dosis por debajo de la dosis diaria estándar del agonista de receptores de S1P durante el periodo inicial de tratamiento como se definió anteriormente en la presente memoria, p.ej. la primera semana de tratamiento.

4.2 Un kit que contiene unidades de medicación de un modulador o agonista de receptores de S1P como se definió en la presente memoria de dosificación diaria variable, en el que dicho kit contiene a) al menos uno de lo siguiente: alrededor de ¼, alrededor de ½, de la dosis estándar del modulador o agonista de receptores de S1P, respectivamente, y b) opcionalmente unidades para la dosificación diaria estándar del modulador o agonista de receptores de S1P.

En una realización, el kit puede comprender sólo una unidad de dosis baja de medicación a una concentración de dosificación que corresponde a una dosificación inicial del modulador o agonista de receptores de S1P de la invención. Un paciente puede tomar entonces una unidad de la medicación de dosis baja durante un número especificado de días y después, opcionalmente, dos o más unidades al día en los días posteriores hasta que se comienza la terapia con una unidad de medicación que comprende la dosis diaria estándar del modulador o agonista de receptores de S1P de la invención.

En una realización alternativa, el kit puede comprender varias unidades de dosis baja de medicación con un intervalo de concentraciones de dosificación de forma que se puede administrar al paciente una unidad de dosificación al día, pero la cantidad de modulador o agonista de receptores de S1P de la invención administrada se puede ajustar al alza hasta que comienza la terapia a la dosificación diaria estándar.

Las unidades diarias de dicho modulador o agonista de receptores de S1P pueden ser de alrededor de 1/4 y alrededor de ½ de la dosis estándar de dicho modulador o agonista de receptores de S1P, respectivamente.

El kit puede comprender además unidades para la dosificación diaria estándar del modulador o agonista de receptores de S1P de la invención, p.ej. el compuesto A, B, o una sal o profármaco de los mismos.

El kit puede contener además instrucciones de uso.

En otra realización de la invención, se proporciona

5.1 Un método para tratar la esclerosis múltiple, p.ej. EMRR, o un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una dosificación diaria de FTY720 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, p.ej. de alrededor de 0,5 mg.

5.2. El método como se definió en 5.1, en el que la enfermedad es EMRR.

6.1 Un método para determinar la necesidad o idoneidad de un paciente de un régimen de tratamiento como se describió anteriormente (p.ej., en cualquiera de los aspectos o realizaciones especificadas de la invención), que comprende las etapas de:

(i) determinar si el paciente a tratar con un modulador o agonista de receptores de S1P de la invención está en una categoría para la cual el uso de un régimen de tratamiento como se describió anteriormente puede ser beneficioso; y

(ii) si el paciente se halla dentro de esta categoría, tratar al paciente mediante el uso de un régimen de tratamiento como se describió anteriormente.

6.2 El método como se definió en 6.1, en el que el paciente puede estar en la categoría anterior si padece o es susceptible de insuficiencia cardiaca, arritmias, bloqueos auriculoventriculares de grado elevado o síndrome de disfunción sinusal, o tiene un historial de episodios sincopales; o se está sometiendo a tratamiento con beta bloqueantes o antiarrítmicos, p.ej., está en tratamiento con fármacos antiarrítmicos; o se ha sometido a una interrupción o descanso del tratamiento en el régimen de dosificación de mantenimiento, p.ej., un descanso de más de 4 días, más de 6, 8, 10, 12 ó 14 días.

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

Según la invención, la dosificación diaria del compuesto, p.ej. FTY720 o fosfato de FTY720, es de 0,5 mg.

La utilidad de un régimen de dosificación de modulador o agonista de receptores de S1P para tratar enfermedades y afecciones como se especificó anteriormente en la presente memoria se puede demostrar en ensayos con animales habituales o en ensayos clínicos, p.ej. de acuerdo con los métodos descritos más adelante en la presente memoria.

Descripción breve de la figura:

La Figura 1 muestra la frecuencia cardiaca media diaria (+/- error estándar) en los días 1 a 9 para los grupos de régimen de tratamiento descritos en el Ejemplo siguiente. El eje X muestra los días de estudio, y el eje Y muestra la frecuencia cardiaca media diaria (+/-EE) (latidos por minuto (LPM)).

Ejemplo:

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

Se asignaron de manera aleatoria un total de 36 sujetos a uno de los tres grupos.

Cada sujeto participó en un periodo de cribado de como máximo 21 días, un periodo inicial (Día -1), un periodo de administración de dosis de 9 días, y evaluaciones de la finalización del estudio clínico en el Día 10. Los sujetos se asignaron a uno de los tres grupos (grupo de régimen de ajuste de la dosis, grupo de control de placebo, o grupo de control activo) y recibieron la dosis una vez al día con doble enmascaramiento (Tabla 1).

En el grupo de ajuste de la dosis, se administraron dosis crecientes una vez al día del Compuesto A (FTY720), comenzando en 0,125 mg una vez al día y finalizando a la dosis terapéutica máxima de 1,25 mg una vez al día en los días 1 a 9 del estudio según el calendario mostrado en la Tabla 1 siguiente. El grupo de control de placebo recibió placebo durante todo el estudio, y el grupo de control activo recibió una dosis al día de 1,25 mg de FTY720 en los días 1 a 9.

Tabla 1.

Grupo de estudio / Número de sujetos	Inicio	Periodo de administración								
Día	Día -1	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9
Grupo de régimen de ajuste de la dosis / N = 15	Placebo	0,125 mg	0,125 mg	0,125 mg	0,25 mg	0,25 mg	0,5 mg	0,5 mg	1,25 mg	1,25 mg
Grupo de control de placebo / N = 9	Placebo	Placebo, una vez al día durante 9 días								
Grupo de control activo / N = 12	Placebo	1,25 mg, una vez al día durante 9 días								

En el Día -1 (inicio), los sujetos se someterán a determinaciones de la situación inicial, que incluyen la monitorización mediante Holter de 24 horas y determinaciones mediante telemetría.

Se llevan a cabo determinaciones de la farmacodinámica y de seguridad hasta 24 horas tras la última dosis. Se monitoriza la frecuencia cardiaca por medio de telemetría desde el Día -1 hasta el Día 10, 24 horas después de la última dosis. La frecuencia cardiaca se determina por medio de monitorización continua con Holter 24 hr en el Día -1, Día 1, y Día 9. Para cada dosificación para cada sujeto, el fármaco se administra tan cerca como sea posible en la práctica de la hora a la que se administró en el Día -1. Las determinaciones de la seguridad incluyen exámenes físicos, signos vitales y medidas corporales, determinaciones ECG de 12 derivaciones, determinaciones hematológicas de laboratorio clínico de rutina, bioquímica sanguínea, análisis de orina, monitorización de eventos adversos y de eventos adversos graves. Se mide la tensión arterial sistólica y diastólica y el pulso después de que el sujeto haya reposado en silencio en posición sedente durante al menos 3 minutos. Se mide la tensión arterial en el mismo brazo en cada ocasión. Se registran ECGs estándar de 12 derivaciones en el Cribado, en el inicio, 4 horas tras la dosis en el Día 1 y Día 8, y en la Finalización del Estudio. Las variables registradas son: fecha y hora de ECG, frecuencia cardiaca, intervalo PR, intervalo QT (sin corregir), QTcB, duración de QRS. La interpretación global se recoge con una declaración Sí/No para confirmar si existe cualquier anormalidad clínicamente relevante, que es necesario especificar adicionalmente.

Los sujetos permanecen con una telemetría continua, comenzando antes del desayuno en el Día -1 y siguiendo a lo largo del periodo de administración hasta el Día 10 (24 horas después de la última dosis). A lo largo de este periodo de diez días de recogida continua de la frecuencia cardiaca para cada sujeto, se obtiene un valor de frecuencia cardiaca cada minuto ("frecuencia cardiaca por minuto"), que representa el valor de la frecuencia cardiaca media a lo largo de ese minuto. La base de datos de frecuencia cardiaca para cada sujeto contiene aproximadamente 14.400 datos (10 días x 24 hr x 60 min).

Se capturan los datos de ECG mediante Holter continuo de 24 horas por medio de un monitor Holter digital (12 derivaciones, en los Días -1, 1, 6, y 8), y se transfieren para su interpretación e información. La monitorización mediante Holter comienza aproximadamente a las 7:00, y el momento de administración de la dosis se considera el tiempo "0 horas". Los "cortes" de Holter proceden del conjunto de datos a intervalos de 1 hora, comenzando el día -1 y continuando durante 24 horas o el final del conjunto de datos depurados de monitorización mediante Holter.

Intervalos de conducción cardiaca: la monitorización de arritmias incluye la frecuencia y duración de las pausas sinusales (>2 seg y > 3 seg) y los bloqueos auriculoventriculares. También se registra la frecuencia y la duración de la ectopia auricular y ventricular y el ritmo sinusal.

Se define el efecto cronotrópico diario como la disminución en porcentaje de la FC_{min} (frecuencia cardiaca mínima) entre dos días consecutivos. Se calcula en los días 1 a 9.

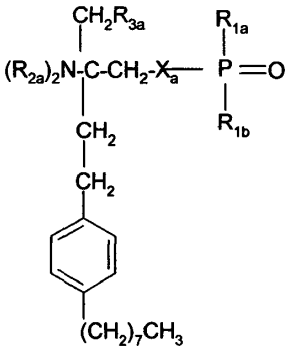
Resultados:

Los resultados se muestran en la Figura 1. En el grupo de placebo, la frecuencia cardiaca media diaria varía en aproximadamente 5 LPM (latidos por min) a lo largo del transcurso del estudio, con tendencia a que la frecuencia cardiaca se incremente aproximadamente 3-4 LPM del Día -1 al Día 2. El grupo de tratamiento con 1,25 mg de FTY720 manifiesta una disminución significativa de la frecuencia cardiaca de aproximadamente 8 LPM del Día -1 al Día 1, y una disminución adicional de la frecuencia cardiaca de aproximadamente 3 LPM del Día 1 al Día 2. El grupo de ajuste de FTY720 manifiesta una disminución gradual de la frecuencia cardiaca de aproximadamente 1-2 LPM por día a lo largo del transcurso de ocho días del ajuste de la dosis. El inicio de los 1,25 mg de FTY720 en el Día 8 no da como resultado una caída de la frecuencia cardiaca en comparación con los días precedentes.

Estos resultados indican que el uso de un régimen de ajuste de la dosis según la invención atenúa el efecto cronotrópico negativo observado en el Día 1 del inicio del tratamiento con FTY720. Además, se han llevado a cabo múltiples análisis para comparar las frecuencias cardiacas mínimas entre los dos grupos de tratamiento con FTY720. Este análisis demuestra que el régimen de ajuste de la dosis de FTY720 proporciona frecuencias cardiacas mínimas diarias mejoradas durante el transcurso del estudio.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto denominado 2-amino-2-[2-(4-octilfenil) etil]propano-1,3-diol en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o el fosfato del mismo de fórmula IIa,



en la que R_{2a} es H, R_{3a} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH, para el uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, en el que, durante el periodo inicial de tratamiento, dicho compuesto se administra a una dosificación diaria inicial de 0,125 mg y después a una dosis diaria de 0,25 mg, y después el tratamiento se continúa con la dosificación diaria estándar de 0,5 mg.

2. El compuesto según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento según la reivindicación 1, en el que la duración del periodo inicial de tratamiento se selecciona del grupo que consiste en: 4 a 12 días, 5 a 14 días, hasta 10 días, 7 a 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días o 4 días.

3. El compuesto según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento según la reivindicación 1, en el que la duración del periodo inicial de tratamiento es 7 a 10 días.

4. El compuesto según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en un paciente con riesgo de efectos secundarios cardiacos o insuficiencia cardiaca.

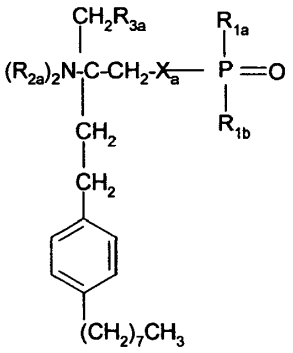
5. El compuesto según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, a la vez que se limita, reduce o previene la aparición de síntomas que incluyen mareos, fatiga y palpitaciones cardiacas.

6. El compuesto según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho compuesto se administra a pacientes que se han sometido a una interrupción o descanso del tratamiento de la terapia con dicho compuesto.

7. El compuesto según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la esclerosis múltiple es esclerosis múltiple remitente recurrente o esclerosis múltiple progresiva primaria.

8. El compuesto según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil) etil]propano-1,3-diol en forma libre o el hidrocloruro del mismo.

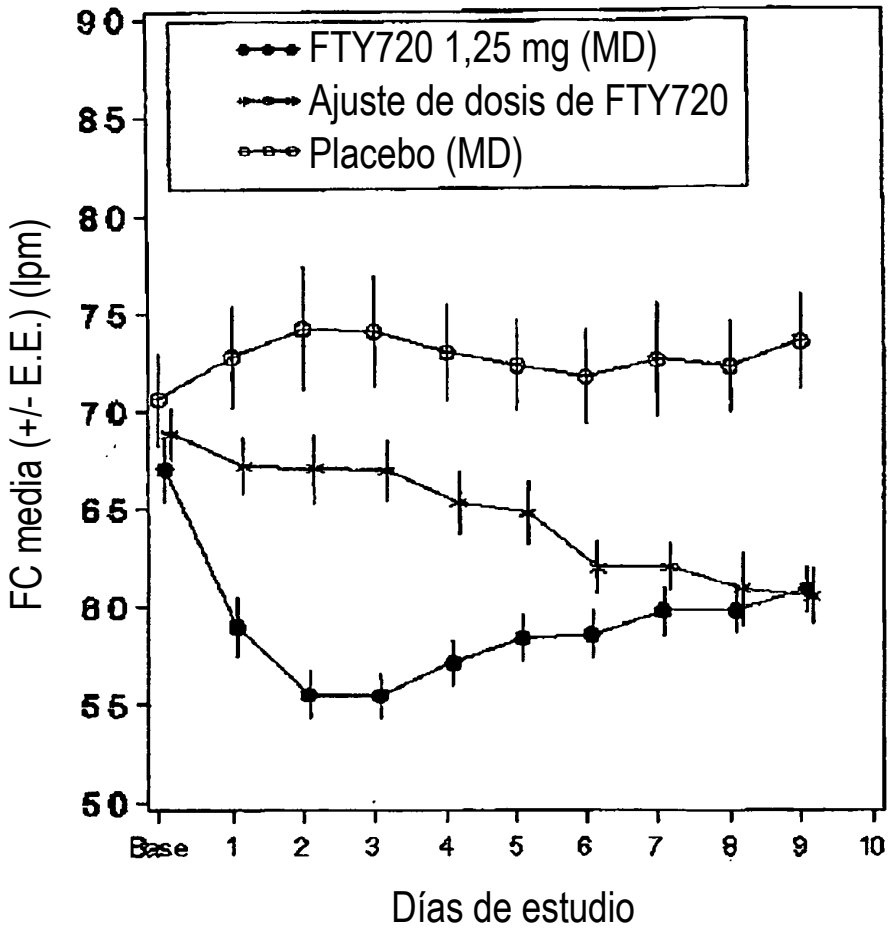
9. Un kit que comprende unidades de medicación de un compuesto denominado 2-amino-2-[2-(4-octilfenil) etil]propano-1,3-diol en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o el fosfato del mismo de fórmula IIa,



en la que R_{2a} es H, R_{3a} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH, para el uso en el tratamiento según la reivindicación 1, en el que las unidades de medicación contienen las dosificaciones diarias definidas en la reivindicación 1 para la administración al paciente durante el periodo inicial de tratamiento.

10. El kit según la reivindicación 9 para el uso en el tratamiento según la reivindicación 1, que comprende además unidades para la dosificación diaria estándar de 0,5 mg del compuesto.

11. El kit según la reivindicación 9 ó 10 para el uso en el tratamiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil) etil]propano-1,3-diol en forma libre o el hidrocloruro del mismo.

Figura 1

Punto final = FC media diaria absoluta