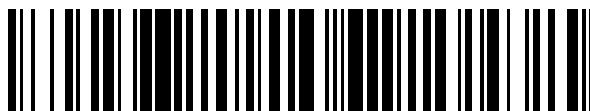


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 628**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2009 PCT/IB2009/051030**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2009 WO2009115954**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2009 E 09721703 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2278960**

54 Título: **Régimen de dosificación para un agonista selectivo del receptor de S1P1**

30 Prioridad:

17.03.2008 WO PCT/IB2008/050995

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

19.06.2017

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**BROSSARD, PATRICK;
DINGEMANSE, JASPER;
NAYLER, OLIVER;
SCHERZ, MICHAEL y
STEINER, BEAT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 617 628 T3

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

DESCRIPCIÓN

Régimen de dosificación para un agonista selectivo del receptor de S1P₁

Campo de la invención

5 La presente invención desvela un régimen de dosificación para un agonista selectivo del receptor S1P₁, en el que el agonista selectivo del receptor S1P₁ se administra a un sujeto de modo tal que durante la fase inicial de tratamiento el agonista selectivo del receptor S1P₁ se administra en una dosis que induce la desensibilización del corazón en el que dicha dosis es inferior a la dosis diana, y a una frecuencia de dosificación que sustenta la desensibilización del corazón, hasta que no se produzca ninguna reducción de la frecuencia cardiaca aguda, seguida de una titulación ascendente de la dosis hasta la dosis diana del agonista selectivo del receptor S1P₁.

Antecedentes de la invención

La presente invención desvela un régimen de dosificación para un agonista selectivo del receptor S1P₁, con el cual se minimizan los efectos adversos en sujetos/pacientes durante la fase de tratamiento inicial, o después de reiniciar la dosificación después de la discontinuación del fármaco.

15 Los agonistas selectivos del receptor S1P₁ son compuestos que preferentemente activan el subtipo de receptor humano S1P₁ de entre los miembros de la familia S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ y S1P₅ de receptores acoplados a la proteína G humana sensible a esfingosin-1-fosfato. Los agonistas del receptor S1 P reducen la cantidad de linfocitos circulantes en la sangre periférica en ser humanos o animales, por ejemplo, después de una administración oral; en consecuencia, tienen un potencial terapéutico en una diversidad de enfermedades asociadas a un sistema inmune desregulado. Por ejemplo, se descubrió que el agonista del receptor no selectivo S1P FTY720 reduce la tasa de relapsos clínicos en pacientes con esclerosis múltiple (Kappos L y col., N Engl J Med., 14 de septiembre de 2006, 355(11): 1124-40).

20 Sin embargo, se han descrito agonistas del receptor S1 P que reducen la frecuencia cardiaca en modelos de animales roedores, un efecto atribuido a la activación del receptor S1P₃ en el tejido nodal sinoatrial del corazón, que aumenta la I_{K,ACh} hacia la corriente rectificadora, y ralentiza el marcapasos sinoatrial (Hale JJ y col., Bioorg Med Chem Lett. 2004, 14(13): 3501-5; Bünemann M y col., J Physiol 1995, 489: 701-707; Guo J y col., Pflugers Arch 1999, 438: 642-648; Ochi R y col., Cardiovasc Res 2006, 70: 88-96). Además, el agonista del receptor no selectivo S1P FTY720 reduce la frecuencia cardiaca en seres humanos (Koyrakh L y col., Am J Transplant 2005, 5: 529-536), y la bibliografía sugiere que los compuestos selectivos de S1P₁ disminuirían los efectos sobre la frecuencia cardiaca en seres humanos, en comparación con los agonistas del receptor no selectivo S1P (Himmel HM y col., Mol Pharmacol 2000, 58: 449-454; Peters SL, Alewijnse AE, Curr Opin Pharmacol. 2007, 7(2): 186-92; Fujishiro J y col., Transplantation 2006, 82(6): 804-12; Sanna MG y col., J Biol Chem. 2004, 279(14): 13839-48).

Descripción de la Invención

35 El compuesto (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona (en lo sucesivo en el presente documento denominado también "Compuesto 1"; la preparación del Compuesto 1 y el uso medicinal del mismo, se describen en la solicitud PCT publicada WO 2005/054215) es un agonista selectivo del receptor S1P₁, y la dosificación oral diaria repetida de 5 mg o más en seres humanos da como resultado una reducción consistente, sostenida y dependiente de la dosis en la totalidad de los linfocitos sanguíneos periféricos. Sin embargo, se halló sorprendentemente que el Compuesto 1 agonista selectivo del receptor S1P₁ reduce transitoriamente la frecuencia cardiaca en los seres humanos, con efectos máximos 1-3 horas después de la administración. En algunos individuos esto está acompañado por aumentos transitorios similarmente en el intervalo PR en el electrocardiograma (ECG), y un ritmo cardiaco irregular asociado (denominado ritmo de Wenckebach). La fatiga o el mareo ocasionales también se producen en el período posterior a la dosis. Estos efectos agudos del Compuesto 1 sobre la frecuencia y el ritmo cardiacos y la fatiga/mareo son menores con 10 mg que con 20 mg. Todos estos efectos disminuyen con una dosificación repetida. Así, después de 2 a 4 días de dosis diarias orales de 45 5 a 20 mg, ya no se observa una reducción de la frecuencia cardiaca aguda, en comparación con el valor anterior a la dosis, después la administración del Compuesto 1. De modo similar, con una dosificación oral diariamente repetida de 5 a 20 mg del Compuesto 1, no se observan aumentos transitorios en el intervalo PR del ECG respecto de los valores previos a la dosis ni se informa acerca de fatiga o mareo. Los efectos agudos sobre la frecuencia cardiaca, la conducción atrioventricular, o la fatiga y los vahídos, aunque no son seriamente adversos, son 50 indeseables, y los procedimientos para minimizar estos efectos serían valiosos para maximizar la tolerabilidad y la seguridad del Compuesto 1, y otros agonistas selectivos del receptor S1P₁, y minimizar los requerimientos de control asociados, en la fase temprana del inicio de la dosificación o después de una interrupción del fármaco, en el reinicio de la terapia farmacológica.

55 Se desvela en el presente documento por lo tanto un régimen de dosificación para agonistas selectivos del receptor S1P₁, tal como y en especial el Compuesto 1, que minimiza la incidencia o la gravedad de los efectos adversos establecidos. El régimen de dosificación desvelado en el presente documento proporciona que un agonista selectivo del receptor S1P₁ se administre a un sujeto de modo tal que, durante la fase de tratamiento inicial, el agonista selectivo del receptor S1P₁ se administra en una dosis que induce desensibilización del corazón en el que la dosis

- es inferior a la dosis diana y en una frecuencia de dosificación que sustenta la desensibilización del corazón, hasta que no se produzca una posterior reducción de la frecuencia cardiaca aguda, seguida de la titulación ascendente de la dosis a la dosis diana del agonista selectivo del receptor S1P₁. El régimen de dosificación desvelado en el presente documento tiene la ventaja de que se puede inducir una desensibilización del corazón y sustentar a una
- 5 dosis inferior a la dosis diana con una reducción de la frecuencia cardiaca menos pronunciada cuando se compara con la administración de la dosis diana sin un régimen de dosificación. El régimen de dosificación desvelado en el presente documento da como resultado, en consecuencia, una mejor tolerabilidad al minimizar los efectos adversos en sujetos/pacientes durante los primeros días de dosificación de un agonista selectivo del receptor S1P₁, o después del reinicio de la dosificación después de la discontinuación del fármaco.
- 10 La elección del régimen de dosificación (es decir, la magnitud de la dosis y la frecuencia de la dosificación) durante el período de tratamiento inicial puede obtenerse empíricamente, comparando la magnitud de la reducción de la frecuencia cardiaca aguda entre las dosis iniciales administradas. La frecuencia de dosificación deberá ser adecuada para el paciente, deberá ser más larga que la duración de la reducción de la frecuencia cardiaca aguda y deberá ser más corta que el tiempo requerido por el corazón para recuperarse de la desensibilización. La frecuencia
- 15 de la dosificación elegida así empíricamente reflejará las constantes de velocidad relativas de varios procedimientos independientes: la constante de velocidad para la concentración del agonista del receptor S1P₁ en el cuerpo hasta exceder un umbral de concentración asociado a la desensibilización; la constante de velocidad para la desensibilización del corazón; y la constante de velocidad para la recuperación del corazón de una desensibilización. Las dos últimas constantes de velocidad (para la desensibilización del corazón y para la recuperación de la
- 20 desensibilización) son propiedades intrínsecas de los procesos biológicos subyacentes que producen estos fenómenos. La primera constante de velocidad (para exceder el umbral de concentración) se determina por la farmacocinética del agonista del receptor S1P₁, es decir, las velocidades de absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. En vista de las tres constantes de velocidad anteriormente mencionadas, la duración de un intervalo de dosificación apropiado será dependiente de la dosis.
- 25 Por ejemplo, el Compuesto 1, cuando se administra como una dosis de 20 mg una vez por día por vía oral, da como resultado una reducción de la frecuencia cardiaca aguda el Día 1, y cuando la segunda dosis de 20 mg se administra 24 horas más tarde, no se observa una reducción de la frecuencia cardiaca aguda. La desensibilización fue sostenida durante este intervalo de dosificación de 24 horas. No obstante, cuando se administra una segunda dosis de 20 mg 7 días después de la primera dosis, da como resultado una reducción de la frecuencia cardiaca aguda de magnitud
- 30 similar a la del Día 1. La desensibilización no fue sostenida durante este intervalo de dosificación de 7 días de la dosis de 20 mg. Este ejemplo ilustra que un intervalo de dosificación apropiado es necesario para sostener la desensibilización del corazón.
- i) La presente invención se refiere a (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-otolil-tiazolidin-4-ona (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el
- 35 tratamiento y/o la prevención de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en rechazo de órganos trasplantados, enfermedades de injerto frente a hospedador provocadas por el trasplante de células madre, síndromes autoinmunes seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino seleccionadas de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis de Hashimoto y uveo-retinitis, enfermedades atópicas seleccionadas de rinitis, conjuntivitis y dermatitis, asma, diabetes tipo I, enfermedades autoinmunes post-infecciosas seleccionadas de fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa, cánceres sólidos y metástasis tumorales, en los que el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo ha de administrarse oralmente a un sujeto humano de forma tal que durante la fase de tratamiento inicial el Compuesto 1 ha de administrarse a una dosis inicial que es 2 a 5 veces
- 40 menor que la dosis diana, hasta que no se produzca ninguna reducción de la frecuencia cardiaca aguda, en el que la reducción de la frecuencia cardiaca aguda se refiere a una disminución de la frecuencia cardiaca de los valores pre-dosis de 10 o más latidos por minuto (lpm) que son máximos en 1-3 horas después de la administración del fármaco, seguida de la titulación ascendente de la dosis a la dosis diana, en el que la dosis diana es 20 o 40 mg de Compuesto 1 a administrarse por vía oral una vez al día, en el que la dosis por debajo de la dosis diana ha de administrarse a una frecuencia de dosificación de una o dos veces al día y en el que
- 50 titulación ascendente a la dosis diana ha de realizarse en uno o varios aumentos de dosis.
- ii) En una realización adicional, la presente invención se refiere al Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la realización i), en el que la dosis diana es 20 mg de Compuesto 1 a administrarse por vía oral una vez al día.
- iii) En una realización adicional, la presente invención se refiere al Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la realización i), en el que la dosis diana es 40 mg de
- 55 Compuesto 1 a administrarse por vía oral una vez al día.
- iv) En una realización adicional, la presente invención se refiere al Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a iii), en el que durante la fase inicial del tratamiento el Compuesto 1 ha de administrarse a una dosis inicial que es entre 5 y 16 veces
- 60 menor que la dosis diana.

v) En una realización adicional, la presente invención se refiere al Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iv), en el que una dosis inferior a la dosis diana ha de administrarse al sujeto durante los 2 a 4 días iniciales del tratamiento.

5 vi) En una realización adicional, la presente invención se refiere al Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la realización i) o ii), en la que el Compuesto 1 ha de administrarse a 5 mg por vía oral una vez al día durante 3 días durante la fase inicial del tratamiento, seguido de la titulación ascendente a 10 mg por vía oral una vez al día durante 3 días, seguido de la titulación ascendente a la dosis diana de 20 mg dada por vía oral una vez al día.

10 vii) En una realización adicional, la presente invención se refiere al Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la realización i) o ii), en la que el Compuesto 1 ha de administrarse a 5 mg por vía oral una vez al día durante 3 días durante la fase inicial del tratamiento, seguido de la titulación ascendente a la dosis diana de 20 mg dada por vía oral una vez al día.

15 viii) En una realización adicional, la presente invención se refiere al Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la realización i) o ii), en la que el Compuesto 1 ha de administrarse a 10 mg una vez al día durante 4 días, seguido de 20 mg una vez al día durante 4 días, seguido de 40 mg una vez al día.

20 ix) En una realización adicional, la presente invención se refiere al Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en la que las enfermedades o trastornos a tratarse y/o prevenirse se seleccionan del grupo que consiste en rechazo de órganos trasplantados seleccionados de riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades de injerto frente a hospedador provocadas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica.

25 x) En una realización adicional, la presente invención se refiere al Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en la que las enfermedades o trastornos a tratarse y/o prevenirse se seleccionan de esclerosis múltiple y psoriasis.

Los términos generales usados anteriormente en el presente documento y en lo sucesivo en el presente documento tienen preferentemente, dentro de la presente divulgación, los siguientes significados:

30 La expresión “desensibilización del corazón” como se usa en el presente documento se refiere a la ausencia de una reducción de la frecuencia cardiaca aguda después de la administración del fármaco.

La expresión “reducción de la frecuencia cardiaca aguda” como se usa en el presente documento se refiere a una disminución de la frecuencia cardiaca de los valores antes de la dosis de, por ejemplo, 10 o más latidos por minuto (lpm), es decir, máximos dentro de una pocas horas, por ejemplo, 1-3 horas, después de la administración del fármaco, y, después de ello, la frecuencia cardiaca regresa al valor anterior a la dosis.

35 La expresión “dosis diana” como se usa en el presente documento se refiere a la dosis de un agonista selectivo del receptor S1P₁ que logra recuentos linfocíticos sanguíneos periféricos diana, por ejemplo, 400-800 linfocitos por microlitro. La dosis diana para un agonista del receptor S1P₁ administrado puede variar según la naturaleza y la gravedad de la enfermedad por tratar.

40 La titulación ascendente de la dosis a la dosis diana puede lograrse en uno o varios aumentos de la dosis. Por ejemplo, un régimen de dosificación apropiado para el Compuesto 1 puede ser 5 mg por vía oral (una vez al día durante 3 días; la fase de tratamiento inicial), seguido de titulación ascendente a 10 mg por vía oral (una vez al día durante 3 días), seguido de titulación ascendente a 20 mg por vía oral (la dosis diana) administrados una vez al día indefinidamente. Otro ejemplo de un régimen de dosificación apropiado para el Compuesto 1 puede ser 5 mg por vía oral (una vez al día durante 3 días; la fase de tratamiento inicial), seguido de titulación ascendente a 20 mg por vía oral (la dosis diana) administrados una vez al día indefinidamente.

45 Los agonistas selectivos del receptor S1P₁ de acuerdo con la presente invención son compuestos que activan preferentemente el subtipo de receptor S1P₁ humano de entre los miembros de la familia S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ y S1P₅, en especial compuestos que poseen una potencia para activar el receptor S1P₁ respecto de los otros miembros de la familia al menos 5 veces en un ensayo apropiado. Tales ensayos apropiados para determinar las actividades agonistas del receptor S1P se conocen en la técnica. En particular, la actividad agonista del receptor S1P₁ de un compuesto puede ensayarse usando el ensayo de GTPγS tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2007/080542 para el receptor S1P₁ humano. El mismo ensayo puede usarse para determinar las actividades agonistas de un compuesto respecto de los otros miembros de la familia de S1P usando células CHO que expresan receptores recombinantes humanos S1P₂, S1P₃, S1P₄ y S1P₅, respectivamente.

55 Los agonistas selectivos del receptor S1P₁ preferidos de acuerdo con la presente invención, su preparación y su uso medicinal se describen en las solicitudes de PCT publicadas WO 2005/054215, WO 2005/123677, WO

2006/010544, WO 2006/100635, WO 2006/100633, WO 2006/100631, WO 2006/137019, WO 2007/060626, WO 2007/086001, WO 2007/080542, WO 2008/029371, WO 2008/029370, WO 2008/029306, WO 2008/035239, WO 2008/114157 y WO 2009/024905.

5 Los agonistas selectivos del receptor S1P₁ y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como un medicamento, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral, y son apropiados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmune activado.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas, inorgánicas u orgánicas por adición de ácidos y/o bases. Puede hacerse referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

10 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera familiar para cualquier persona experta en la materia (véase por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21a Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) combinando los agonistas selectivos del receptor S1P₁ o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, en una forma de administración galénica junto con materiales vehículos sólidos o
15 líquidos inertes, no tóxicos, apropiados, farmacéuticamente aceptables y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

Tales enfermedades o trastornos asociados a un sistema inmune activado que pueden tratarse y/o prevenirse con agonistas selectivos del receptor S1P₁ se describen, por ejemplo, en el documento WO 2005/054215.

20 Las enfermedades o trastornos preferidos a tratar y/o prevenir con agonistas selectivos del receptor S1P₁ se seleccionan del grupo que consiste en el rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, cornea y piel; enfermedades de injerto contra hospedador producidas por trasplante de células madre; síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis tales como
25 tiroiditis de Hashimoto y uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis y dermatitis; asma; diabetes de tipo I; enfermedades autoinmunes post-infecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; cánceres sólidos; y metástasis tumorales.

30 Las enfermedades o trastornos de particular preferencia por tratar y/o prevenir con agonistas selectivos del receptor S1P₁ se seleccionan del grupo que consiste en rechazo de órganos trasplantados de riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades de injerto contra hospedador producidas por trasplante de células madre; síndromes autoinmunes seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica. Las enfermedades o trastornos muy preferidos por tratar y/o prevenir con agonistas selectivos del receptor S1P₁ se seleccionan de esclerosis múltiple y psoriasis.

35 Adicionalmente, los agonistas selectivos del receptor S1P₁ también son de utilidad, en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento. Preferentemente dichos agentes se seleccionan del grupo que consiste en inmunosupresores, corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos citotóxicos, inhibidores de moléculas de adhesión, citocinas, inhibidores de citocinas, antagonistas del receptor de citocinas y receptores de citocinas recombinantes.

40 Hasta la fecha, el Compuesto 1 se administró a seres humanos en tres estudios de fase 1. En total, se trataron 85 sujetos con el Compuesto 1, en dosis individuales de hasta 75 mg, y en múltiples dosis de hasta 40 mg durante 15 días.

45 En el estudio de dosis individual ascendente (SAD, por sus siglas en inglés) (AC-058-101), se administró el Compuesto 1 por vía oral a 6 grupos de 6 sujetos masculinos sanos (de 21-47 años de edad). Se administraron dosis de 1, 3, 8, 20, 50 y 75 mg a grupos secuenciales de 8 sujetos (6 en fármaco activo y 2 en placebo) en un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La dosis de 20 mg se administró una vez en condición de ayunas y una vez en condición alimentada, para evaluar los efectos de los alimentos sobre la farmacocinética del Compuesto 1. Se registraron los ECG, se determinaron los parámetros clínicos de laboratorio, los signos vitales, la función pulmonar, las evaluaciones neurológicas (en el grupo de dosis de 75 mg), los niveles plasmáticos del Compuesto 1 y los recuentos de linfocitos periféricos (totales y subgrupos). Los 48 sujetos aleatorizados eran
50 evaluables y ningún sujeto se retiró o discontinuó el estudio. Todos los sujetos tratados con el Compuesto 1 (n = 36) fueron incluidos en el análisis farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés) y farmacodinámico (PD; por sus siglas en inglés).

55 En la Parte A del estudio de dosis múltiples ascendentes (MAD, por sus siglas en inglés) (AC-058-102), se administró el Compuesto 1 por vía oral con dosis de 5, 10 y 20 mg una vez al día durante 7 días a sujetos masculinos y femeninos sanos (de 22-58 años de edad, relación de sexos 1:1) en un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. En cada nivel de dosis, se aleatorios un grupo 10 sujetos para el Compuesto 1 (8) o placebo (2). En la Parte A, los 30 sujetos aleatorizados completaron el estudio y los 24 sujetos tratados con el Compuesto 1 fueron incluidos en el análisis de PK.

En la Parte B del estudio MAD, se implementó un esquema de titulación ascendente a fin de reducir los efectos de la primera dosis de Compuesto 1 sobre la automaticidad del nodo sinusal y la conducción atrioventricular (AV). El tratamiento con el Compuesto 1 comenzó durante 4 días con 10 mg una vez al día, seguido de 4 días con 20 mg una vez al día, y 7 días con 40 mg una vez al día. Se aleatorizaron diecisiete sujetos (9 mujeres y 8 hombres, de 18-43 años de edad). Trece sujetos recibieron tratamiento activo y cuatro sujetos recibieron placebo. Un total de 15 de los 17 sujetos completaron el estudio como se programó. Se discontinuó la dosificación en dos sujetos con tratamiento activo debido a eventos adversos, en un caso una infección dental moderada y edema en la boca, y en el otro, un moderado desplazamiento granulocítico hacia la izquierda en la sustancia grasa de la sangre periférica, que ya estaba presente en la línea de base. Los 11 sujetos tratados con 40 mg del Compuesto 1 que completaron el estudio fueron incluidos en el análisis PK del Compuesto 1.

La Tabla 1 muestra la comparación de la reducción de la frecuencia cardiaca media (HR, por sus siglas en inglés) a 2,5 h después de la dosis frente a antes de la dosis en el grupo de dosis de 40 mg (AC-058-102, Parte B) después de cada etapa de titulación (Día 1 para 10 mg, Día 5 para 20 mg y Día 9 para 40 mg) frente a reducción de HR sin titulación ascendente el Día 1 (10 y 20 mg de Parte A de AC-058-102 y 50 mg de AC-058-101).

Tabla 1 Comparación de la reducción de HR media a 2,5 h después de la dosis con y sin titulación ascendente

Sin titulación hacia arriba		Con titulación hacia arriba	
Parte A (10 y 20 mg) y 50 mg SAD	Reducción de HR media (2,5 h después de la dosis frente a línea de base)	Parte B (grupo de dosis de 40 mg)	Reducción de HR media (2,5 h después de la dosis frente a antes de la dosis)
10 mg	14 lpm	10 mg	14 lpm
20 mg	22 lpm	20 mg	9 lpm
50 mg	18 lpm	40 mg	4 lpm

La reducción de HR media a 2,5 h posterior de la dosis frente a anterior a la dosis en el grupo de dosis de 40 mg (AC-058-102, Parte B) los días 2, 3 y 4 (10 mg) era de 2 lpm, 1 lpm y 1 lpm, respectivamente, y 4 lpm, 3 lpm y 3 lpm los días 6, 7 y 8 (20 mg), respectivamente.

Durante la Parte B del estudio, solo un sujeto informó acerca de un bloqueo AV transitorio de primer grado después de la administración de la primera dosis de 10 mg del Compuesto 1 el día 1, sugiriendo que la titulación ascendente reduce los efectos del Compuesto 1 tanto sobre la automaticidad del nodo sinusal como la conducción AV. No se observaron bloqueos AV de segundo o tercer grado durante la Parte B del estudio. No se registraron efectos relevantes sobre otras variables del ECG con dosificaciones múltiples en la Parte B.

REIVINDICACIONES

1. (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benc[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidin-4-ona (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en rechazo de órganos trasplantados, enfermedades de injerto frente a hospedador provocadas por el trasplante de células madre, síndromes autoinmunes seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino seleccionadas de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis de Hashimoto y uveo-retinitis, enfermedades atópicas seleccionadas de rinitis, conjuntivitis y dermatitis, asma, diabetes tipo I, enfermedades autoinmunes post-infecciosas seleccionadas de fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa, cánceres sólidos y metástasis tumorales, en el que el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo ha de administrarse oralmente a un sujeto humano de forma tal que durante la fase de tratamiento inicial el Compuesto 1 ha de administrarse a una dosis inicial que es entre 2 y 5 veces menor que la dosis diana, hasta que no se produzca ninguna reducción de la frecuencia cardíaca aguda, en el que reducción de la frecuencia cardíaca aguda se refiere a una disminución de la frecuencia cardíaca de los valores pre-dosis de 10 o más latidos por minuto (lpm) que son máximos en 1-3 horas después de la administración del fármaco, seguida de la titulación ascendente de la dosis a la dosis diana, en el que la dosis diana es 20 o 40 mg de Compuesto 1 a administrarse por vía oral una vez al día, en el que la dosis por debajo de la dosis diana ha de administrarse a una frecuencia de dosificación de una o dos veces al día y en el que titulación ascendente a la dosis diana ha de realizarse en uno o varios aumentos de dosis.
2. Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la dosis diana es 20 mg de Compuesto 1 a administrarse por vía oral una vez al día.
3. Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la dosis diana es 40 mg de Compuesto 1 a administrarse por vía oral una vez al día.
4. Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que durante la fase inicial del tratamiento el Compuesto 1 ha de administrarse a una dosis inicial que es entre 5 y 16 veces menor que la dosis diana.
5. Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que una dosis inferior a la dosis diana ha de administrarse al sujeto durante los 2 a 4 días iniciales del tratamiento.
6. Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el Compuesto 1 ha de administrarse a 5 mg por vía oral una vez al día durante 3 días durante la fase inicial del tratamiento, seguido de la titulación ascendente a 10 mg por vía oral una vez al día durante 3 días, seguido de la titulación ascendente a la dosis diana de 20 mg dada por vía oral una vez al día.
7. Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el Compuesto 1 ha de administrarse a 5 mg por vía oral una vez al día durante 3 días durante la fase inicial del tratamiento, seguido de la titulación ascendente a la dosis diana de 20 mg dada por vía oral una vez al día.
8. Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en el que el Compuesto 1 ha de administrarse a 10 mg una vez al día durante 4 días, seguido de 20 mg una vez al día durante 4 días, seguido de 40 mg una vez al día.
9. Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que las enfermedades o trastornos a tratarse y/o prevenirse se seleccionan del grupo que consiste en rechazo de órganos trasplantados seleccionados de riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades de injerto frente a hospedador provocadas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica.
10. Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que las enfermedades o trastornos a tratarse y/o prevenirse se seleccionan de esclerosis múltiple y psoriasis.
11. Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que las enfermedades o trastornos a tratarse es esclerosis múltiple.