(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 710 460**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2015** **PCT/IB2015/057870**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016** **WO16059571**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2015** **E 15784974 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018** **EP 3206682**

(54) Título: **Combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod para el tratamiento de la esclerosis múltiple**

(30) Prioridad:

16.10.2014 US 201462064537 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.04.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

SMITH, PAUL ALFRED

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 710 460 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

Combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Campo de la invención.

La presente invención se refiere a combinaciones y composiciones farmacéuticas como se definen en las reivindicaciones.

Antecedentes.

Esclerosis múltiple: formas de recaída y progresivas.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica que afecta a más de 1 millón de personas en todo el mundo. Es la causa más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes y de mediana edad y tiene un importante impacto físico, psicológico, social y económico en los sujetos y sus familias, amigos y organismos responsables de la asistencia sanitaria.

En general se supone que, inicialmente, la EM está mediada por un proceso autoinmunitario, posiblemente provocada por infección y superpuesta a una predisposición genética. Es una afección inflamatoria crónica que daña la mielina del sistema nervioso central (SNC). La patogénesis de la EM se caracteriza por la infiltración de linfocitos (es decir, células T autorreactivas) desde la circulación, dirigidos contra antígenos de mielina en el SNC. Además de la fase inflamatoria en la EM, la pérdida axonal se produce temprano en el curso de la enfermedad, y puede extenderse en el tiempo, de modo de conducir al desarrollo ulterior de deterioro neurológico progresivo y permanente, y con frecuencia, la discapacidad severa. Los síntomas asociados con la enfermedad incluyen fatiga, espasticidad, ataxia, debilidad, trastornos del intestino y la vejiga, disfunción sexual, dolor, temblores, manifestaciones paroxismales, deficiencia visual, problemas psicológicos y disfunción cognitiva.

Diversas etapas y/o tipos de la EM se describen en Multiple Sclerosis Therapeutics (Duntiz, Ed. Rudick and Goodkin, London: Taylor & Francis, 1999). Entre ellos, la esclerosis múltiple de recaída-remisión (EMRR) es la forma más común en el momento del diagnóstico inicial. En el momento del diagnóstico, entre 80% y 90% de los pacientes con EM tienen EMRR. Esta forma de EM se caracteriza por recurrentes recaídas, es decir, episodios agudos, de síntomas neurológicos, seguido de períodos de recuperación (remisiones). En alrededor del 80% de los pacientes con EMRR, esta forma más tarde se desarrolla a esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS,) alrededor de 19 años después de la aparición de la enfermedad.

Cuando un paciente ha desarrollado EMPS, la progresión de la enfermedad procede con o sin recaídas ocasionales, sin remisiones, o solo con remisiones menores, entre las recaídas, y se caracteriza sintomáticamente por un continuo empeoramiento de la discapacidad, independiente de las recaídas (si están presentes). Los síntomas que indican un cambio hacia la EMPS incluyen un aumento constante en la debilidad y falta de coordinación; músculos de las piernas apretados y rígidos; problemas intestinales y de la vejiga; mayor fatiga, depresión y problemas del pensamiento. En general, el número de infiltrados inflamatorios disminuye, mientras que la neurodegeneración se convierte en una característica más prominente de EMPS.

Sin embargo, recientemente se ha descubierto que la inflamación en el cerebro no solo se produce en pacientes con EMRR, sino también en pacientes de EMPS. Además, en pacientes con EMPS, puede encontrarse inflamación de las meninges. Estos agregados inmunitarios son estructuras ricas en células T y en células B. El tejido cortical junto a estas estructuras muestra una patología significativamente aumentada (Serafini et al, 2004). Se ha encontrado que el grado de inflamación en las meninges se correlaciona con la cantidad de la neurodegeneración; además, estas estructuras han sido reportadas en pacientes solo de EMPS - no se han observado en pacientes EMRR o EMPP (Magliozzi et al 2007). Los pacientes de EMPS con agregados del SNC identificados post mortem tuvieron un inicio temprano de la enfermedad, una conversión más rápida a la EM progresiva y una rápida morbilidad (Howell et al 2011). Por lo tanto, la inflamación parece conducir a la degeneración del tejido, al menos en algunos pacientes.

Aunque la EMRR puede ser impredecible, el patrón de ataques claros seguido de la recuperación normalmente es consistente. Con la EMPS, las recaídas tienden a ser menos distintivas y, de acuerdo con muchos factores, pueden ocurrir con menos frecuencia o ninguna en absoluto. Sin embargo, cuando se producen recaídas en pacientes de EMPS, su recuperación normalmente no es tan completa como en pacientes con EMRR.

Aunque varios fármacos son conocidos para el tratamiento de EMRR, EEMP es en general más difícil de tratar.

Monoterapias comercializadas para la EM.

En este momento hay una serie de medicamentos modificadores de la enfermedad aprobados para el uso en EM recidivante (EMR). Estos incluyen los medicamentos no orales interferón beta 1-a (por ejemplo, Avonex®, Rebif®, Plegridy®), interferón beta 1-b (Betaseron®, Extavia®), acetato de glatiramer (Copaxone®), mitoxantrona (Novantrone®), natalizumab (Tysabri®) y alemtuzumab (Lemtrada®); y los medicamentos por vía oral fingolimod (Gilenya®), teriflunomida (Aubagio®) y fumarato de dimetilo (Tecfidera®). La mayoría de estos medicamentos se cree que actúan como inmunomoduladores. Se cree que la mitoxantrona y natalizumab actúan como inmunosupresores. Sin embargo, los mecanismos de acción de cada uno se han dilucidado solo en parte.

Otros enfoques terapéuticos incluyen el tratamiento sintomático (que se refiere a todas las terapias aplicadas para mejorar los síntomas causados por la enfermedad) y el tratamiento de las recaídas agudas con corticosteroides. Mientras que los esteroides no afectan el curso de la EM con el tiempo, pueden reducir la duración y gravedad de los ataques en algunos sujetos.

Ejemplos de monoterapias para EM que están en desarrollo.

Siponimod.

El siponimod pertenece a la clase de fármacos denominados moduladores de los receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P). Otro miembro de dicho grupo es fingolimod (Gilenya®) que se comercializa para el tratamiento de la EMRR.

Siponimod se ha probado en un ensayo de fase II en el que mostró una eficacia dependiente de la dosis en el tratamiento de la EMRR (es decir, el ensayo BOLD) cuando se administra por vía oral en una dosis de 0,25 mg, 0,5 mg, 1,25 mg, 2 mg y 10 mg.

Los moduladores de los receptores de S1P son conocidos por bloquear la capacidad de los leucocitos para migrar de los ganglios linfáticos a la sangre periférica. Pueden secuestrar los linfocitos en los ganglios linfáticos, impidiendo que se muevan al sistema nervioso central para las respuestas autoinmunitarias en la esclerosis múltiple.

Sin embargo, el siponimod cruza la barrera hematoencefálica y también puede tener un efecto beneficioso directo sobre las células en el SNC. Se ha reportado que los moduladores de receptores de S1P estimulan el proceso de reparación de las células gliales y células precursoras después de la lesión (Alejandro Horga et al, Experto Rev Neurother 8 (5), 699-714, 2008), lo que podría constituir la base de la eficacia en EMPS.

Laquinimod.

El laquinimod se ha sugerido como una formulación oral para el tratamiento de EMRR. Se ha probado en dos ensayos de fase III en el que mostró una eficacia en el tratamiento de la EMRR (es decir, el ensayo BRAVO y el ensayo ALLEGRO) cuando se administra por vía oral a una dosis de 0,6 mg una vez al día durante un período de 24 meses.

Laquinimod y su forma de sal de sodio se describen, por ejemplo en US6077851. El mecanismo de acción de laquinimod no se entiende completamente.

Curtin et al., Expert Review of Clinical Pharmacology 7(1), pp. 91–104, 2014, y Williams et al., International Scholary Research Notices 63 (12) pp. S15–17, 2014, describen estudios clínicos de spinomod para el uso en el tratamiento de esclerosis múltiple progresiva secundaria. WO 2014/127139 A1 describe laquinimod para el uso en el tratamiento de esclerosis múltiple progresiva secundaria.

Terapia de combinación de fármacos modificadores de la enfermedad.

La administración de dos fármacos para tratar una afección determinada, como EM, plantea una serie de problemas potenciales. Las interacciones *in vivo* entre dos fármacos son complejas. Los efectos de cualquier fármaco solo están relacionados con su absorción, distribución y eliminación. Cuando dos fármacos se introducen en el cuerpo, cada fármaco puede afectar la absorción, distribución y eliminación del otro y por lo tanto, alterar los efectos del mismo. Por ejemplo, un fármaco puede inhibir, activar o inducir la producción de enzimas implicadas en una ruta metabólica de la eliminación del otro fármaco.

En WO2013055907, se prueba una combinación que comprende el fármaco experimental laquinimod y el fármaco comercializado fingolimod en un modelo animal para la EMRR (es decir, encefalomielitis autoinmunitaria experimental inducida por MOG (EAE) en la cepa de ratones C57BL/6). Este modelo es un modelo establecido para probar la eficacia de los medicamentos como agentes preventivos para el tratamiento de la EMRR. Una combinación de 10 mg/kg de laquinimod con 0,3 mg/kg de fingolimod mostró un efecto sinérgico en la prevención de gravedad de la enfermedad.

Sin embargo, en otros ejemplos de combinaciones de fármacos, se observaron la falta de sinergia o incluso el antagonismo, y se informaron otros efectos secundarios no deseados.

La administración combinada de fingolimod e interferón ha demostrado suprimir la efectividad clínica de cualquiera de estas terapias (Brod et al, Annals of Neurology, 47, 127-131, 2000). En otro experimento, se informó de que la adición de prednisona en terapia de combinación con interferón beta antagonizaba su efecto de regulación ascendente (Salama et al, Multiple Sclerosis, 9, 28-31, 2003).

En un ejemplo, se observó que la combinación de natalizumab e interferón beta 1-a aumentaba el riesgo de efectos secundarios no anticipados (Rudick et al, New England Journal of Medicine, 354, 911-923, 2006; Kleinschmidt-DeMasters, New England Journal de Medicine, 353, 369-379, 2005; Langer-Gould, New England Journal of Medicine, 353, 369-379, 2005).

Por lo tanto, cuando dos fármacos se administran para tratar la misma afección, es impredecible si cada uno complementará la actividad terapéutica del otro, no tendrá ningún efecto sobre la actividad terapéutica del otro, o interferirá con la actividad terapéutica del otro, en un sujeto. No solo puede la interacción entre dos medicamentos afectar la actividad terapéutica deseada de cada fármaco, sino que la interacción puede aumentar los niveles de metabolitos tóxicos. La interacción también puede aumentar o disminuir los efectos secundarios de cada fármaco. Por lo tanto, tras la administración de dos fármacos para tratar una enfermedad, es impredecible el cambio que se producirá en el perfil secundario negativo de cada fármaco. Además, es difícil predecir con precisión cuándo los efectos de la interacción entre los dos fármacos se manifestarán. Por ejemplo, las interacciones metabólicas entre fármacos pueden ser evidentes después de la administración inicial del segundo fármaco, después de que los dos han alcanzado una concentración en estado estacionario o tras la interrupción de uno de los fármacos.

Por lo tanto, el estado de la técnica en el momento de la presentación muestra que los efectos de la terapia de combinación de dos fármacos específicos, en particular siponimod y laquinimod, no se pueden predecir hasta que estén disponibles los resultados de un estudio de combinación.

Hay una necesidad de proporcionar medicamentos eficaces para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo EMPS.

Síntesis de la invención.

Sorprendentemente, la terapia de combinación de siponimod y laquinimod ofrece beneficios significativos en el tratamiento, la prevención o el retraso de la progresión de enfermedades autoinmunitarias, en particular EMPS.

Sorprendentemente, se encontró que las combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod son eficaces para tratar la EM en un SNC dañado (por ejemplo después del brote de la enfermedad o de que se ha producido una recaída) y sinérgicamente reducir el número de linfocitos. Por lo tanto, se espera, por ejemplo, que las combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod (i) sean capaces de disminuir los eventos inflamatorios, por ejemplo la inflamación de las meninges, en el SNC de pacientes de EMPS y/o (ii) reduzcan efectivamente el número y/o la gravedad de las recaídas en pacientes de EMPS.

Sorprendentemente, se encontró que no había pruebas de interacciones fármaco-fármaco. La actividad sinérgica de la terapia de combinación de la invención representa una respuesta biológica mejorada.

Sorprendentemente, se encontró que el efecto del tratamiento de la combinación que comprende siponimod y laquinimod tiene un inicio más rápido en comparación con la monoterapia o bien con siponimod o con laquinimod.

Breve descripción de las figuras.

Figura 1: El uso de siponimod y laquinimod para reducir los linfocitos en ratones C57/BL6 inmunizados con MOG/CFA/toxina Pertussis.

Figura 2: El uso de siponimod y laquinimod para tratar encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) inducida por MOG/CFA/toxina Pertussis en ratones C57/BL6. El tratamiento iniciado después de grave daño en el SNC, que, por ejemplo, se caracteriza por parálisis de las extremidades traseras.

Figura 3: Nivel de siponimod y laquinimod en la sangre y el tejido cerebral durante la encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) en ratones C57/BL6. No hay evidencia de interacciones fármaco-fármaco.

Figura 4: El uso de siponimod y laquinimod para tratar encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) inducida por MOG/CFA/toxina Pertussis en ratones C57/BL6. El tratamiento se inició durante la lesión del SNC en curso (por ejemplo, después de brote de la enfermedad).

Descripción detallada de la invención.

La invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod para su uso en el tratamiento, prevención o retraso de la progresión de la esclerosis múltiple progresiva secundaria.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una combinación que comprende siponimod y laquinimod para el uso como un medicamento.

Aún un aspecto adicional de la invención se refiere a una combinación que comprende siponimod y laquinimod.

Incluso un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Con propósitos de referencia, la presente divulgación se refiere a un método para el tratamiento, prevención o retraso de la progresión de la esclerosis múltiple progresiva secundaria en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende siponimod y laquinimod.

Aún un aspecto adicional de la invención, para propósitos de referencia, se refiere a un método para el tratamiento, prevención o retraso de la progresión de la esclerosis múltiple progresiva secundaria en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende:
(i) diagnosticar dicha esclerosis múltiple progresiva secundaria en dicho sujeto, y
(ii) administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende siponimod y laquinimod.

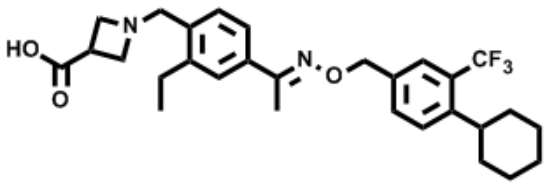
Para evitar dudas, se hace constar que la información divulgada anteriormente en esta descripción bajo el título “Antecedentes” es pertinente a la invención y debe ser leída como parte de la divulgación de la invención, en la medida en que sea definida por las reivindicaciones.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, cada uno de los siguientes términos tendrá la definición que se establece a continuación.

En toda la descripción y reivindicaciones de esta memoria, las palabras “comprenden” y “contienen” y variaciones de ellas significan “incluyendo pero no limitado a”, y no se pretende que (y no) excluyen otros residuos, aditivos, componentes, números enteros o etapas.

En toda la descripción y reivindicaciones de esta memoria descriptiva, el singular abarca el plural a menos que el contexto requiera lo contrario. En particular, cuando se utiliza el artículo indefinido, la memoria descriptiva (término que abarca tanto la descripción como las reivindicaciones) ha de entenderse de modo de contemplar la pluralidad así como la singularidad, a menos que el contexto requiera lo contrario.

“Siponimod” como se usa en este documento se entiende que comprende el compuesto de fórmula (I)

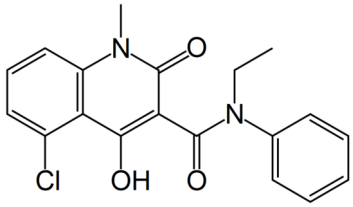


(I)

así como sus sales, polimorfos, solvatos farmacéuticamente aceptables y/o hidratos. Siponimod como se usa aquí tiene la denominación IUPAC ácido 1-{4-[1-((E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico (BAF312). En una realización preferida de la invención, siponimod está presente en la forma de base libre de spinomod o sal de siponimod. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de siponimod incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como hidrocloruro, hidrobromuro y sulfato, sales con ácidos orgánicos, tales como sales de acetato, fumarato, hemifumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metanosulfonato y bencenosulfonato, o,

cuando son apropiados, sales con metales tales como sodio, potasio, calcio y aluminio, sales con aminas, tales como trietilamina y sales con aminoácidos dibásicos, tales como lisina. En una realización preferida, siponimod es hemifumarato de siponimod.

“Laquinimod” como se usa en este documento se entiende que comprende el compuesto de fórmula (II)



(II)

así como sus sales, polimorfos, solvatos farmacéuticamente aceptables y/o hidratos. Laquinimod como se usa aquí tiene el nombre IUPAC 5-cloro-N-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-N-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida. En una realización preferida de la invención, laquinimod está presente en forma de ácido libre de laquinimod o sal de laquinimod. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de laquinimod incluyen sales con metales tales como sodio, potasio, calcio y aluminio. En una realización preferida, laquinimod es laquinimod sódico.

Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad" o "dosis" de siponimod o laquinimod como se mide en miligramos se refiere a los miligramos de base libre de siponimod o ácido libre de laquinimod presentes en una preparación, independientemente de la forma de la preparación. Una "dosis de 0,6 mg de laquinimod" significa que la cantidad de ácido libre de laquinimod en una preparación es de 0,6 mg, independientemente de la forma de la preparación. Por lo tanto, cuando está en forma de una sal, por ejemplo laquinimod de sodio, el peso de la sal necesario para proporcionar una dosis de 0,6 mg de ácido libre de laquinimod sería mayor que 0,6 mg (por ejemplo, 0,64 mg) debido a la presencia de ion de sal adicional. Del mismo modo, cuando siponimod está en la forma de una sal, por ejemplo siponimod hemifumarato, el peso de la sal necesario para proporcionar una dosis de base libre de 0,5 mg de siponimod sería mayor que 0,5 mg debido a la presencia del ión de sal adicional.

Como se usa en este documento, una "dosis unitaria", "dosis unitarias" y "forma(s) de dosificación unitaria" significan una entidad/entidades única(s) de administración de fármacos.

Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" en el contexto de un valor numérico o rango significa ± 10% del valor numérico o rango citado o reivindicado.

Se entiende que, cuando se proporciona un rango de parámetros, todos los números enteros dentro de ese rango, y décimas de los mismos, también son proporcionados por la invención. Por ejemplo, "0,1-2,5 mg/día" incluye 0,1 mg/día, 0,2 mg/día, 0,3 mg/día, etc., hasta 2,5 mg/día.

Combinaciones:

La invención se refiere a una combinación que comprende siponimod y laquinimod, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, para uso simultáneo, separado o secuencial.

El término “preparación combinada” como se utiliza aquí define especialmente un “equipo de partes” en el sentido de que siponimod y laquinimod pueden dosificarse independientemente, o bien en forma independiente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes activos. La relación de la cantidad de laquinimod a la cantidad de siponimod por administrarse en la preparación combinada se puede variar, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes por ser tratados, o a las necesidades de un solo paciente, cuyas necesidades pueden ser diferentes debido a la edad, sexo, peso corporal, etc., de un paciente. Las partes del equipo de partes se pueden administrar simultáneamente o cronológicamente escalonadas, por ejemplo, en diferentes puntos temporales y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del equipo de partes.

La combinación adicionalmente puede ser utilizada como terapia complementaria. Como se usa en este documento, "complemento" o "terapia complementaria" significa un conjunto de reactivos para uso en terapia: el sujeto que recibe la terapia comienza un primer régimen de tratamiento de uno o más reactivos, antes de iniciar un segundo régimen de tratamiento de uno o más reactivos diferentes, además del primer régimen de tratamiento, de modo que no todos los reactivos utilizados en la terapia se inician al mismo tiempo; por ejemplo, la adición de la terapia de laquinimod a un paciente que ya está recibiendo terapia de siponimod.

La administración de la combinación que comprende siponimod y laquinimod produce un efecto terapéutico beneficioso, por ejemplo, sinérgico, u otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo, menor cantidad de efectos secundarios y/o más débiles efectos secundarios, en comparación con una monoterapia aplicando solo uno de los ingredientes activos utilizados en la combinación que comprende siponimod y laquinimod.

En particular, una combinación que comprende siponimod y laquinimod, que comprende dosis subeficaces de siponimod y laquinimod, puede lograr el mismo efecto que las dosis eficaces de cualquiera de los compuestos solo.

En particular, en pacientes que no responden a laquinimod, una combinación que comprende siponimod y laquinimod puede conseguir un efecto terapéutico superior en comparación con una monoterapia con siponimod solo.

En particular, en pacientes que no responden a siponimod, una combinación que comprende siponimod y laquinimod puede conseguir un efecto terapéutico superior en comparación con una monoterapia con laquinimod solo.

Un beneficio adicional es que pueden usarse menores dosis de siponimod y laquinimod en comparación con una monoterapia que aplica solo uno de laquinimod o siponimod. Por ejemplo, las dosificaciones utilizadas no solo pueden ser menores, sino que también pueden aplicarse con menos frecuencia. Además, la incidencia de los efectos secundarios puede ser disminuida, y/o la tasa de respuesta a terapias a base de laquinimod o siponimod puede ser mayor. Todo esto es de acuerdo con el deseo y los requerimientos del paciente por tratar.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde siponimod y laquinimod están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde siponimod y laquinimod están presentes en una cantidad que produce un efecto terapéutico sinérgico.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 10 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 2,0 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 1,2 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 0,5 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,2 a 0,5 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 1,2 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,6 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,5 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,3 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es 0,25 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde laquinimod es laquinimod sódico.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,1 a 10 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,1 a 2,0 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,25 a 1,5 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,5 a 1,5 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 2,0 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 1,5 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 1,0 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,5 mg.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende siponimod y laquinimod, donde siponimod es hemifumarato de siponimod.

Composiciones farmacéuticas que comprenden siponimod y laquinimod:

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o excipiente que es adecuado para su uso con seres humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación, y respuesta alérgica) acorde con una relación riesgo/beneficio razonable. Puede ser un disolvente farmacéuticamente aceptable, agente o vehículo de suspensión, para el suministro de los presentes compuestos al sujeto.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es, preferiblemente, adecuada para administración enteral, tal como administración oral o rectal; o administración parenteral, tal como intramuscular, intravenosa, nasal o la administración transdérmica, a un animal de sangre caliente (seres humanos y animales), que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los ingredientes activos y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables adecuados.

Se prefieren las composiciones para administración oral.

Una composición para la administración enteral o parenteral es, por ejemplo, una forma de dosificación unitaria, tal como un comprimido, una cápsula, un supositorio o una ampolla.

El contenido de unidad de ingredientes activos en una dosis individual no necesariamente tiene que constituir en sí misma una cantidad terapéuticamente eficaz, ya que dicha cantidad se puede lograr mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación. Una composición de acuerdo con la invención puede contener, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 100% de la cantidad terapéuticamente eficaz de los ingredientes activos.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de laquinimod en la composición es de 0,1 a 10 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de laquinimod en la composición es de 0,1 a 2,0 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de laquinimod en la composición es de 0,1 a 1,2 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de laquinimod en la composición es de 0,1 a 0,5 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de laquinimod en la composición es de 0,2 a 0,5 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de laquinimod en la composición es 1,2 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de laquinimod en la composición es 0,6 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de laquinimod en la composición es 0,5 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de laquinimod en la composición es 0,3 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de laquinimod en la composición es 0,25 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde laquinimod es laquinimod sódico.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de siponimod en la composición es de 0,1 a 10 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de siponimod en la composición es de 0,1 a 2,0 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de siponimod en la composición es de 0,25 a 1,5 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de siponimod en la composición es de 0,5 a 1,5 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de siponimod en la composición es 2,0 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de siponimod en la composición es 1,5 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de siponimod en la composición es 1,0 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de siponimod en la composición es 0,5 mg.

En una realización, la invención proporciona una composición que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde siponimod es hemifumarato de siponimod.

Si no se indica de otro modo, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención se prepara de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización. En la preparación de una composición para una forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos usuales pueden ser empleados, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, portadores, tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más convenientes, en cuyo caso se emplean, naturalmente, portadores farmacéuticos sólidos.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la composición es un comprimido o una cápsula.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la composición es un comprimido.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde la composición es una cápsula.

Uso de combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod para tratar enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo EMPS:

Sorprendentemente, se encontró que las combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod son eficaces para mejorar la carga de la enfermedad y sinérgicamente reducir el número de linfocitos en un modelo curativo de EAE, es decir, la administración a ratones C57/BL6 después de que se indujo EAE mediante la inyección de MOG/CFA/toxina Pertussis y que los síntomas clínicos se manifestaron. Como este modelo es un modelo para tratamientos de la EM administrados a un SNC dañado (por ejemplo, después del brote de la enfermedad/recaída), este modelo es especialmente pertinente para pacientes de EMRR de etapa tardía o pacientes de EMPS, y no para la prevención de recaídas en un paciente clínicamente normal. En consecuencia, en comparación con las terapias que utilizan siponimod solo, las combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod pueden ser capaces de disminuir los eventos inflamatorios, por ejemplo, la inflamación de las meninges, en el SNC de pacientes de EMPS, y/o (ii) reducir efectivamente el número y/o la gravedad de las recaídas en pacientes de EMPS.

Las combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod se pueden utilizar en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, tal como esclerosis múltiple (EM), por ejemplo EM de recaída-remisión (EMRR), EM progresiva primaria (EMPP), EM progresiva secundaria (EMPS) y EMPS de recaída. El siponimod de la presente invención se usa preferiblemente para el tratamiento de la EMRR y/o EMPS, más preferiblemente EMPS.

“EMPS” se define como “curso de la enfermedad remitente recidivante inicial seguido de progresión con o sin recaídas ocasionales, remisiones menores, y mesetas” (Lublin, FD, Reingold, Carolina del Sur (1996). "Definición de la evolución clínica de la esclerosis múltiple". Neurology, 46: 907-911). El diagnóstico de la EM con curso de la enfermedad remitente recidivante inicial está definido por los criterios revisados de McDonald 2010 (Polman CH, Reingold S, Banwell B, et al (2011). "Criterios de diagnóstico para la esclerosis múltiple: 2010 revisiones de los criterios de McDonald". Ann Neurol.; 68: 292-302). La progresión indica el empeoramiento continuo del deterioro neurológico durante los últimos 6 meses (Rovaris M., Confavreux C., Furlan R. et al (2006). "Esclerosis múltiple progresiva secundaria: Conocimiento actual y los retos del futuro"; Lancet Neurology 5: 343-354, no explicado por la recuperación incompleta de las recaídas (Lublin, FD, Baier, M., cortador, G. (2003). "Efecto de las recaídas sobre el desarrollo en el déficit residual en la esclerosis múltiple". Neurology, 51: 1528-1532).

En una realización, las combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod se utilizan para el tratamiento de pacientes de EMPS caracterizados por un aumento progresivo de la discapacidad de al menos 6 meses de duración en ausencia de recaídas o independiente de las recaídas.

En una realización, las combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod se utilizan para el tratamiento de pacientes de EMPS que tienen un estado de discapacidad con una puntuación EDSS de 2,0 a 8,0, más preferiblemente de 2,5 a 7,0, más preferiblemente de 3,0 a 6,5.

“EDSS” se refiere a la escala de estado de discapacidad Kurtzke Ampliada (conforme a sus siglas en inglés), que es un método de cuantificación de la discapacidad en la esclerosis múltiple (véase la Tabla 1). La EDSS cuantifica la discapacidad en ocho sistemas funcionales (FS, conforme a sus siglas en inglés) y permite a los neurólogos asignar una puntuación de sistema funcional (FSS, conforme a sus siglas en inglés) en cada uno de estos. Kurtzke define sistemas funcionales de la siguiente manera: piramidal, cerebelar, tallo cerebral, sensorial, intestino y vejiga, visual, cerebral, otro.

Los sistemas funcionales (FS) se puntúan en una escala de 0 (bajo nivel de problemas) a 5 (alto nivel de problemas) para reflejar mejor el nivel de discapacidad observado clínicamente. La categoría “Otro” no se clasifica numéricamente, pero mide la discapacidad relacionada con un tema en particular, como la pérdida motora.

Por el contrario, la puntuación total EDSS está determinada por dos factores: las puntuaciones de la marcha y FS. Las puntuaciones EDSS debajo de 4,0 se determinan por las puntuaciones FS solas. Las personas con puntuaciones de EDSS de 4,0 y superiores tienen algún grado de deterioro de la marcha. Las puntuaciones entre 4,0 y 9,5 son determinadas tanto por las capacidades de la marcha como por las puntuaciones SF.

Tabla 1 - Escala del estado de discapacidad de Kurtzke ampliada.

0	examen neurológico normal (todos los grados 0 en sistemas funcionales (FS); grado cerebral 1 aceptable).
1	sin discapacidad, signos mínimos en un FS (es decir, un grado 1 excluyendo grado cerebral 1).

1.5	sin discapacidad, signos mínimos en más de un FS (más de un grado 1 excluyendo grado cerebral 1).
2.0	discapacidad mínima en un FS (un FS de grado 2, otros 0 o 1).
2.5	discapacidad mínima en dos FS (dos FS de grado 2, otros 0 o 1).
3.0	discapacidad moderada en un FS (un FS de grado 3, otros 0 o 1), o discapacidad leve en tres o cuatro FS (tres-cuatro FS de grado 2, otros 0 o 1).
3.5	totalmente ambulatorio pero con discapacidad moderada en un FS (un grado 3 y uno o dos FS de grado 2) o dos FS de grado 3, otros 0 o 1, o cinco FS de grado 2, otros 0 o 1.
4.0	totalmente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente, activo alrededor de 12 horas por día a pesar de la discapacidad relativamente severa que consiste en un FS grado 4 (otros 0 o 1), o combinaciones de grados menores que exceden los límites de las etapas anteriores. Capaz de caminar sin ayuda o descanso alrededor de 500 metros (0,3 millas).
4.5	totalmente ambulatorio sin ayuda, activo durante gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, de lo contrario puede tener alguna limitación de la actividad total o requerir asistencia mínima; caracterizado por discapacidad relativamente severa (generalmente consiste en un FS grado 4 (otros 0 o 1) o combinaciones de grados menores que exceden los límites de las etapas anteriores. Capaz de caminar sin ayuda o descanso alrededor de 300 metros (975 pies.)).
5.0	ambulatorio sin ayuda o descanso alrededor de 200 metros (650 pies); discapacidad suficientemente grave como para alterar las actividades diarias completas (por ejemplo, trabajar un día completo sin disposiciones especiales) (los equivalentes FS habituales son un grado 5 solo (otros 0 o 1); o combinaciones de grados menores que generalmente exceden las especificaciones para la etapa 4.0)
5.5	ambulatorio sin ayuda o descanso alrededor de 100 metros (325 pies); discapacidad suficientemente grave como para alterar las actividades diarias completas (los equivalentes FS habituales son un grado 5 solo (otros 0 o 1); o combinaciones de grados menores que generalmente exceden las especificaciones para la etapa 4.0)
6.0	asistencia unilateral intermitente o constante (bastón, muleta u órtesis) requerida para caminar alrededor de 100 metros (325 pies) con o sin descanso (los equivalentes FS habituales son combinaciones con más de dos FS grado 3+).
6.5	asistencia bilateral constante (bastones, muletas u órtesis) requerida para caminar alrededor de 20 metros (65 pies) (los equivalentes FS habituales son combinaciones con más de dos FS grado 3+).
7.0	incapaz de caminar más allá de alrededor de 5 metros (16 pies). Evento con ayuda, esencialmente restringido a silla de ruedas, se desplaza en silla de ruedas estándar un día completo y se transfiere solo; activo en la silla de ruedas alrededor de 12 horas por día (los equivalentes FS habituales son combinaciones con más de un FS grado 4+; muy raramente grado 5 piramidal solo)
7.5	no puede dar más de algunos pasos; restringido a silla de ruedas; pueden necesitar la ayuda en las transferencias, se desplaza en silla de ruedas pero no puede continuar en silla de ruedas estándar un día completo; puede requerir silla de ruedas motorizada (los equivalentes FS habituales son combinaciones con más de un FS grado 4+)
8.0	esencialmente restringido a la cama o silla o deambulación en silla de ruedas; pero puede estar fuera de la cama la mayor parte del día; conserva muchas de las funciones de autocuidado; generalmente tiene un uso eficaz de los brazos (los equivalentes FS habituales son combinaciones, generalmente de grado 4+ en varios sistemas)
8.5	esencialmente restringido a la cama durante gran parte del día; tiene algún uso eficaz de los brazos; conserva algunas funciones de autocuidado (los equivalentes FS habituales son combinaciones, generalmente de grado 4+ en varios sistemas)
9.0	paciente postrado sin utilidad; puede comunicarse y comer (los equivalentes FS habituales son combinaciones, la mayoría de grado 4)
9.5	paciente postrado sin ninguna utilidad; incapaz de comunicarse o comer/tragar con eficacia (los equivalentes FS habituales son combinaciones, casi todos de grado 4+).
10	muerte debida a la EM.

El “tratamiento" o ”tratar” como se usa en este documento incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección en desarrollo en un animal, particularmente un mamífero y especialmente un ser humano, que puede estar afectado con el estado o predispuesto al estado, trastorno o afección, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección; (2) inhibir el estado, trastorno o afección (por ejemplo, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad, o de una recaída de esta, en caso de tratamiento de mantenimiento, de al menos un síntoma clínico o subclínico de esta); y / o (3) aliviar la afección (es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos). El beneficio para un paciente por tratar es estadísticamente significativo o al menos perceptible para el

paciente o para el médico. Sin embargo, se apreciará que cuando un medicamento se administra a un paciente para tratar una enfermedad, el resultado puede no siempre ser un tratamiento eficaz.

En una realización, las combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod son eficaces para reducir un síntoma de EMRR o EMPS, preferiblemente EMPS. En una realización, el síntoma es una actividad de la esclerosis múltiple monitoreada por IRM, progresión de la discapacidad, atrofia cerebral, disfunción neuronal, lesión neuronal, degeneración neuronal, deterioro de la función visual, movilidad reducida, deterioro cognitivo, reducción del volumen cerebral, el deterioro en el estado de salud general, el estado funcional y/o calidad de vida.

En una realización, las combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod, en pacientes con EMPS, retrasan la progresión de la discapacidad, por ejemplo, según la evaluación de EDSS.

En una realización, el tratamiento comprende el aumento del tiempo a 3 meses de confirmada la progresión de la discapacidad en pacientes con EMPS, medida por EDSS, en comparación con pacientes no tratados. La progresión de la discapacidad medida por EDSS típicamente se define como un aumento de la línea basal de al menos 1 punto (en pacientes con una puntuación EDSS basal de 3,0 a 5,0) o de al menos 0,5 puntos (en pacientes con una puntuación EDSS inicial de 5,5. a 6,5). Para confirmar que la progresión se mantiene, este incremento debe estar presente en una consulta 3 meses más tarde.

En una realización, el tiempo de 3 meses de confirmada la progresión de la discapacidad se aumenta al menos 10%.

En una realización, el tiempo de 3 meses de confirmada la progresión de la discapacidad se aumenta al menos 25%.

En una realización, el tiempo de 3 meses de confirmada la progresión de la discapacidad se incrementa 20 a 75%.

En una realización, el tiempo de 3 meses de confirmada la progresión de la discapacidad se incrementa 10 a 75%.

En otra realización, el tiempo de 3 meses de confirmada la progresión de la discapacidad se incrementa 25 a 50%.

En otra realización, el tiempo de 3 meses de confirmada la progresión de la discapacidad se incrementa 25 a 40%.

En una realización, las combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod de la presente invención, en pacientes de EMPS, retrasan el empeoramiento de la movilidad reducida, por ejemplo, tal como se evalúa mediante el ensayo de caminata de 25 pies cronometrada (T25-FW). El T25-FW es una prueba de rendimiento de la función de las piernas y la movilidad cuantitativa sobre la base de una caminata cronometrada de 25 pies. El paciente se dirige a un extremo de un curso de 25 pies claramente marcado y es instruido para caminar 25 pies lo más rápido posible, pero con seguridad. El tiempo se calcula a partir de la iniciación de la instrucción para iniciar, y termina cuando el paciente ha alcanzado la marca de 25 pies. La tarea se repite de nuevo inmediatamente haciendo que el paciente camine de regreso la misma distancia. El T25-FW es uno de los tres componentes del Compuesto Funcional de la Esclerosis Múltiple (MSFC, conforme a sus siglas en inglés), una medida compuesta para evaluar la función de las extremidades superiores, la deambulación y la función cognitiva (Fisher JS et al., para la Fuerza de Tareas de Evaluación de los Resultados Clínicos de la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple (1999). "La medida compuesta funcional de esclerosis múltiple: un enfoque integrado para la evaluación del resultado clínico de la EM". Mult Scler; 5: 244-250).

En una realización, el tratamiento comprende retrasar el tiempo a 3 meses de confirmado el empeoramiento de al menos 20% a partir de la línea basal en el T25-FW en comparación con los pacientes no tratados.

En una realización, el tiempo de 3 meses de confirmado el empeoramiento de al menos 20% a partir de la línea basal en el T25-FW en comparación con los pacientes no tratados se aumenta al menos 10%.

En una realización, el tiempo de 3 meses de confirmado el empeoramiento de al menos 20% a partir de la línea basal en el T25-FW en comparación con los pacientes no tratados se aumenta al menos 25%.

En una realización, el tiempo de 3 meses de confirmado el empeoramiento de al menos 20% a partir de la línea basal en el T25-FW en comparación con los pacientes no tratados se aumenta 10 a 80%.

En una realización, el tiempo de 3 meses de confirmado el empeoramiento de al menos 20% a partir de la línea basal en el T25-FW en comparación con los pacientes no tratados se aumenta de 20 a 80%.

En otra realización, el tiempo de 3 meses de confirmado el empeoramiento de al menos 20% a partir de la línea basal en el T25-FW en comparación con los pacientes no tratados se aumenta 25 a 70%.

En otra realización, el tiempo de 3 meses de confirmado el empeoramiento de al menos 20% a partir de la línea basal en el T25-FW en comparación con los pacientes no tratados se aumenta en 25 a 50%.

En una realización, las combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod, en pacientes con EMPS, reducen el aumento de volumen de la lesión T2, por ejemplo, aumento dentro de los 2 años de tratamiento de la línea basal en comparación con los pacientes no tratados, medido por imagen de resonancia magnética (IRM). Las lesiones T2 son detectadas usando las imágenes de RM que resaltan el contraste T2. Las lesiones T2 representan nueva actividad inflamatoria.

En una realización, el aumento de volumen de la lesión T2 dentro de los 2 años de tratamiento a partir del nivel basal se reduce en comparación con los pacientes no tratados al menos 10%.

En una realización, el aumento de volumen de la lesión T2 dentro de los 2 años de tratamiento a partir del nivel basal se reduce en comparación con los pacientes no tratados al menos 25%.

En una realización, el aumento de volumen de la lesión T2 dentro de los 2 años de tratamiento a partir del nivel basal se reduce en comparación con los pacientes no tratados 10 a 100%.

En una realización, el aumento de volumen de la lesión T2 dentro de los 2 años de tratamiento a partir del nivel basal se reduce en comparación con los pacientes no tratados 20 a 100%.

En una realización, el aumento de volumen de la lesión T2 dentro de los 2 años de tratamiento a partir del nivel basal se reduce en comparación con los pacientes no tratados 25 a 90%.

En una realización, el aumento de volumen de la lesión T2 dentro de los 2 años de tratamiento a partir del nivel basal se reduce en comparación con los pacientes no tratados 30 a 80%.

En una realización, las combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod disminuyen o inhiben la reducción del volumen cerebral en pacientes con EMPS, medido por el porcentaje de cambio de volumen cerebral.

En una realización, las combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod, en pacientes con EMPS, aumentan el estado de salud general o retrasan el deterioro del estado de salud general, tal como se define por el EQ-5D. EQ-5D es un cuestionario estandarizado utilizado para medir el estado de salud general. Mide cinco dominios (movilidad, autocuidado, actividad habitual, dolor/malestar, ansiedad/depresión).

En una realización, las combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod, en pacientes con EMPS, aumentan o retrasan una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud, como se mide por la escala de impacto de esclerosis múltiple (EMIS-29), un instrumento de medición del impacto físico (20 ítems) y psicológico (9 ítems) de la esclerosis múltiple.

En una realización, las combinaciones que comprenden siponimod y laquinimod, en pacientes con EMPS, reducen la tasa de recaída anualizada. El término "tasa de recaída", como se usa en este documento, se refiere al número de recaídas confirmadas por unidad de tiempo. El término "tasa de recaída anualizada", como se usa en este documento, se refiere a la media de valores del número de recaídas confirmadas de cada paciente multiplicado por 365 y dividido por el número de días que el paciente está tomando el fármaco.

El término "sujeto" tal como se usa en el presente documento se refiere preferiblemente a un ser humano, especialmente a un paciente que es diagnosticado con EM, por ejemplo, EMPS.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento se refiere típicamente a una cantidad de un ingrediente activo o de una combinación de ingredientes activos que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico, por ejemplo, es suficiente para tratar, prevenir o retrasar la progresión de EMPS (por ejemplo, la cantidad proporciona una mejoría de los síntomas).

Para las indicaciones mencionadas anteriormente (las afecciones y los trastornos), la dosificación apropiada de ingredientes activos variará de acuerdo con, por ejemplo, la forma sólida del compuesto empleado, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de la afección tratada.

En humanos, una dosificación diaria indicada para laquinimod está en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg, p. ej., de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 mg o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,2 mg de laquinimod administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces por día (por ejemplo, administración cuatro veces por día de la misma forma de dosificación unitaria de la combinación que comprende siponimod) y laquinimod).

En humanos, una dosificación diaria indicada de siponimod está en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg, p. ej., de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 mg o de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,5 mg de siponimod administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces por día (por ejemplo, cuatro veces por día la misma forma de dosificación unitaria de la combinación que comprende siponimod y laquinimod).

Un médico o especialista con experiencia en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente el régimen de dosificación apropiado.

Las formas de dosificación unitarias de laquinimod pueden contener 0,1 - 10 mg de laquinimod p. o.

Las formas de dosificación unitarias de siponimod pueden contener 0,1 - 10 mg de siponimod p. o.

La utilidad de la combinación que comprende siponimod y laquinimod en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente, por ejemplo, EMPS, se puede confirmar en una gama de pruebas estándares que incluyen las indicadas a continuación.

Ejemplos

Ejemplo 1: Datos de modelos animales.

Ejemplo 1.1 (Ejemplo de referencia): Nivel de siponimod en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en ratones.

Ratones C57/BL6 hembras se trataron diariamente con 3 mg/kg siponimod, p. o., durante 8 días. Ocho horas después de la última administración, los animales fueron sacrificados, y los niveles de siponimod se midieron en sangre, cerebro y LCR.

Los datos se resumen en la Tabla 1 a continuación. Se muestran las medias de valores de 3-5 animales y el error típico de la media (entre paréntesis).
Tabla 1:

Cepa y especies	Dosis (mg/kg, qd)	día	Tiempo de muestreo	conc. siponimod (nM) (SEM)		
				Sangre	Cerebro	LCR
Ratones C57BL/6	3	8	8h	973,3 (62,1)	5552 (298)	7,2 (1)
Ratones C57BL/6, EAE	3	8	8h	1600 (79)	9193 (310)	17,7 (3,2)

Esto demuestra que una dosis clínicamente pertinente de siponimod (3 mg/kg en ratones) conduce a la exposición en el LCR por encima de la EC_{50} para S1P1 (0,4 nM) y S1P5 (1 nM).

Ejemplo 1.2: Uso de siponimod, laquinimod y sus combinaciones para reducir los linfocitos en ratones C57/Bl6 tratados con MOG/CFA/toxina Pertussis.

Ratones hembra C57/BL6 se inmunizaron subcutáneamente con 200 µg de MOG1-125 recombinante en CFA seguido de una inyección i. p. de 100 ng de toxina Pertussis. Dos días más tarde se administró una inyección i. p. adicional de 100 ng toxina Pertussis. Tres días después de los primeros síntomas clínicos, los ratones se asignaron al azar a cualquiera de los vehículos, 0,3 mg/kg siponimod, 10 mg/kg laquinimod o 0,3 mg/kg siponimod + 10 mg/kg laquinimod, y se trataron diariamente con dichas dosis durante 29 días. El modelo de encefalomielitis experimental autoinmunitaria inducidas por MOG/CFA/toxina Pertussis en ratones C57/Bl6 se describe en Quancard et al (Chem Biol 19 (9):. 1142-1151, 2012).

Los resultados se muestran en la Figura 1. El tratamiento con 10 mg/kg de laquinimod no redujo significativamente los linfocitos. El tratamiento con 0,3 mg/kg de siponimod redujo los linfocitos. Una combinación de 0,3 mg/kg de siponimod + 10 mg/kg laquinimod demostró un efecto sinérgico sobre la reducción de los linfocitos. Significación estadística $p < 0,05$.

Ejemplo 1.3: Uso de siponimod, laquinimod y sus combinaciones para tratar encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) en ratones C57/BL5 inmunizados con MOG/CFA/toxina Pertussis.

Ratones hembra C57/BL6 se inmunizaron subcutáneamente con 200 µg de MOG1-125 recombinante en CFA seguido de una inyección i. p. de 100 ng de toxina Pertussis. Dos días más tarde se administró una inyección i. p. adicional de 100 ng de toxina Pertussis. Tres días después de los primeros síntomas clínicos, los ratones se asignaron al azar a cualquiera de los vehículos, 0,3 mg/kg de siponimod, 10 mg/kg de laquinimod o 0,3 mg/kg de siponimod + 10 mg/kg de laquinimod y se trataron diariamente con dicha dosis durante 30 días. Se inició el tratamiento después de producirse la enfermedad neurológica del SNC grave y del daño tisular; más específicamente, después de que un grave daño en el SNC, que puede ser caracterizado por la parálisis de las extremidades posteriores, ya se había producido.

Los resultados se muestran en la Figura 2. El tratamiento con 10 mg/kg de laquinimod no mejoró significativamente la carga de enfermedad (puntuación acumulativa de EAE). El tratamiento con 0,3 mg/kg de siponimod redujo la carga de la enfermedad (puntuación acumulativa de EAE). Una combinación de 0,3 mg/kg de siponimod + 10 mg/kg de laquinimod demostró un mejorar significativamente la carga de enfermedad (puntuación de EAE acumulativa) en comparación con animales tratados con vehículo. Significación estadística $p < 0,05$.

Ejemplo 1.4: Nivel de siponimod y laquinimod en sangre y tejido cerebral durante la encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) en ratones C57/BL6.

Ratones C57/BL6 hembras se inmunizaron subcutáneamente con 200 µg de MOG1-125 recombinante en CFA seguido de una inyección i. p. de 100 ng de toxina Pertussis. Dos días más tarde se administró una inyección i. p. adicional de 100 ng de toxina Pertussis. Los ratones se dosificaron o bien con vehículo, 0,3 mg/kg de siponimod, 10 mg/kg de laquinimod o 0,3 mg/kg siponimod + 10 mg/kg de laquinimod durante hasta 21 días. El tratamiento fue iniciado después de que las células inmunitarias habían entrado en el SNC de modo de producir la parálisis y el daño tisular localizado.

Los resultados se muestran en la Figura 3. La terapia de combinación no alteró significativamente la concentración en sangre o en el cerebro de siponimod o laquinimod. No hubo evidencia de interacciones fármaco-fármaco. La eficacia de la terapia de combinación representa una respuesta biológica mejorada. Sin significación estadística $p > 0,05$.

Ejemplo 1.5: Uso de siponimod, laquinimod y sus combinaciones para tratar encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) en ratones C57/BL6 inmunizados con MOG/CFA/toxina Pertussis.

Ratones C57/BL6 hembras se inmunizaron subcutáneamente con 200 µg de MOG1-125 recombinante en CFA seguido de una inyección i. p. de 100 ng de toxina Pertussis. Dos días más tarde se administró una inyección i. p. adicional de 100 ng toxina Pertussis. Después de la infiltración de células inmunitarias en el SNC para iniciar el daño tisular, los ratones se asignaron al azar a cualquiera de los vehículos, 0,3 mg/kg de siponimod, 10 mg/kg de laquinimod o 0,3 mg/kg de siponimod + 10 mg/kg de laquinimod y se trataron diariamente con dichas dosis durante 21 días.

Los resultados se muestran en la Figura 4. El tratamiento con 10 mg/kg de laquinimod no mejoró significativamente la gravedad de la enfermedad a diario. El tratamiento con 0,3 mg/kg de siponimod redujo transitoriamente la parálisis neurológica (días después de la inmunización 18-21); sin embargo, los animales en última instancia, entraron en la fase de no remisión crónica. Una combinación de 0,3 mg/kg de siponimod + 10 mg/kg de laquinimod demostró una carga de la enfermedad mejorada significativamente en comparación con los animales tratados con vehículo. La recuperación de la parálisis neurológica fue significativamente mayor que cualquiera de las monoterapias con laquinimod o siponimod. Significación estadística $p < 0,05$.

Ejemplo 2: Estudio clínico.

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de duración variable de tratamiento, controlado con placebo, que evalúa la eficacia y seguridad de una combinación de siponimod y laquinimod en pacientes con esclerosis múltiple progresiva secundaria.

1. Objetivos del estudio.

a) Objetivo primario.

El objetivo primario es demostrar la eficacia de una combinación de siponimod y laquinimod en relación con el placebo en el retraso de tiempo de 3 meses de confirmada la progresión de la incapacidad en pacientes con EMPS medida por EDSS.

b) Objetivos clave secundarios.

El primer objetivo secundario clave es demostrar la eficacia de una combinación de siponimod y laquinimod en relación con el placebo, en el retraso de tiempo de 3 meses de confirmado el empeoramiento de al menos 20% a partir de la línea basal en la prueba de caminata cronometrada de 25 pies (T25-FW).

El segundo objetivo secundario clave es demostrar la eficacia de una combinación de siponimod y laquinimod en relación con el placebo en la reducción del aumento de volumen de la lesión T2 desde el inicio hasta el final del estudio.

c) Otros objetivos secundarios incluyen:

- Evaluar la eficacia de una combinación de siponimod y laquinimod en relación con el placebo en el retraso de tiempo a 6 meses de confirmada la progresión de la discapacidad, medida por EDSS.

- Evaluar la eficacia de una combinación de siponimod y laquinimod en relación con el placebo en la reducción de la frecuencia de recaídas confirmadas como son evaluadas por la tasa anual de recaídas (ARR, conforme a sus siglas en inglés), y evaluar el tiempo hasta la primera recaída y la proporción de pacientes sin recaídas.

- Evaluar el efecto de una combinación de siponimod y laquinimod en comparación con placebo en el resultado informado por el paciente de la Escala de Caminata de Esclerosis Múltiple (MSWS-12).

- Evaluar la eficacia de una combinación de siponimod y laquinimod en comparación con el placebo con respecto a la actividad de la enfermedad inflamatoria y la carga de la enfermedad, como se mide por IRM convencional (lesiones mejoradas por Gd T1, lesiones nuevas o más grandes de T2, volumen cerebral).

- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de una combinación de siponimod y laquinimod frente a placebo

d) Los objetivos de exploración incluyen:

- Evaluar el efecto de una combinación de siponimod y laquinimod en comparación con el placebo en los siguientes resultados informados por los pacientes:

  - La calidad de vida relacionada con la salud (QoL), medida por la Escala de Impacto de la Esclerosis Múltiple (MSIS-29)

  - La calidad de vida relacionada con la salud (QoL), medida por el EQ-5D.

- Explorar la eficacia de una combinación de siponimod y laquinimod en relación con el placebo en pruebas cognitivas definidas:

  - Prueba de adición serial auditiva por pasos (PASAT).

  - Prueba de modalidades digitales de símbolos (SDMT).

  - Prueba de memoria visoespacial breve revisada (BVMTR)

- Evaluar la eficacia de una combinación de siponimod y laquinimod en relación con el placebo en la evolución de lesiones agudas a agujeros negros crónicos por IRM.

- Evaluar la eficacia de una combinación de siponimod y laquinimod en relación con el placebo en la puntuación z de MSFC.

- Evaluar la eficacia de una combinación de siponimod y laquinimod en relación con el placebo en el retraso del tiempo a:

  - 3-meses de confirmado el empeoramiento de al menos 20% desde la línea basal en el ensayo de caminata de 25 pies cronometrada (T25W) o
  - 3 meses de confirmada la progresión de la discapacidad, medida por la puntuación EDSS, o
  - 3-meses de confirmado el empeoramiento de al menos 20% desde la línea basal en el ensayo de gancho de 9 hoyos (9-HPT), en cualquiera de las manos (dominante o no dominante).

- Explorar la relación entre los puntos finales de progresión de la discapacidad y la concentración de fármaco/recuento de linfocitos.
- Explorar la relación entre los parámetros de seguridad seleccionados y la concentración de fármaco/recuento de linfocitos.

- Evaluar la farmacocinética de siponimod y laquinimod.

2. Población.

La población del estudio consiste en pacientes ambulatorios con una puntuación EDSS de 3,0 a 6,5 y con edades comprendidas entre 18 y 60 años con un diagnóstico de EM con un curso de enfermedad progresiva secundaria (EMPS).

3. Diseño del estudio.

Este es un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos controlado con placebo, en pacientes con EMPS. Los pacientes se aleatorizaron para recibir una combinación de siponimod y laquinimod o placebo.

Las siguientes son realizaciones adicionales de la invención:

Realización 1: Una combinación que comprende siponimod y laquinimod para el uso en el tratamiento, la prevención o el retraso de la progresión de la esclerosis múltiple secundaria progresiva.

Realización 1.1: Una combinación de acuerdo con la realización 1, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 10 mg.

Realización 1.2: Una combinación de acuerdo con la realización 1, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 2,0 mg.

Realización 1.3: Una combinación de acuerdo con la realización 1, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 1,2 mg.

Realización 1.4: Una combinación de acuerdo con la realización 1, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 0,5 mg.

Realización 1.5: Una combinación de acuerdo con la realización 1, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,2 a 0,5 mg.

Realización 1.6: Una combinación de acuerdo con la realización 1, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 1,2 mg.

Realización 1.7: Una combinación de acuerdo con la realización 1, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,6 mg.

Realización 1.8: Una combinación de acuerdo con la realización 1, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,5 mg.

Realización 1.9: Una combinación de acuerdo con la realización 1, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,3 mg.

Realización 1.10: Una combinación de acuerdo con la realización 1, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es 0,25 mg.

Realización 1.11: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 1.10, donde laquinimod es laquinimod sódico.

Realización 1.12: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 1.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,1 a 10 mg.

Realización 1.13: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 1.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,1 a 2,0 mg.

Realización 1.14: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 1.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,25 a 1,5 mg.

Realización 1.15: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 1.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,5 a 1,0 mg.

Realización 1.16: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 1.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 2,0 mg.

Realización 1.17: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 1.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 1,5 mg.

Realización 1.18: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 1.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 1,0 mg.

Realización 1.19: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 1.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,5 mg.

Realización 1.20: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 1.19, donde siponimod es hemifumarato siponimod.

Realización 2: Una combinación que comprende siponimod y laquinimod para el uso como un medicamento.

Realización 2.1: Una combinación de acuerdo con la realización 2, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 10 mg.

Realización 2.2: Una combinación de acuerdo con la realización 2, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 2,0 mg.

Realización 2.3: Una combinación de acuerdo con la realización 2, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 1,2 mg.

Realización 2.4: Una combinación de acuerdo con la realización 2, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 0,5 mg.

Realización 2.5: Una combinación de acuerdo con la realización 2, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,2 a 0,5 mg.

Realización 2.6: Una combinación de acuerdo con la realización 2, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 1,2 mg.

Realización 2.7: Una combinación de acuerdo con la realización 2, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,6 mg.

Realización 2.8: Una combinación de acuerdo con la realización 2, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,5 mg.

Realización 2.9: Una combinación de acuerdo con la realización 2, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es s 0,3 mg.

Realización 2.10: Una combinación de acuerdo con la realización 2, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es 0,25 mg.

Realización 2,11: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 2 a 2.10, donde laquinimod es laquinimod sódico.

Realización 2.12: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 2 a 2.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,1 a 10 mg.

Realización 2.13: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 2 a 2.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,1 a 2,0 mg.

Realización 2.14: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 2 a 2.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,25 a 1,5 mg.

Realización 2.15: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 2 a 2.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,5 a 1,0 mg.

Realización 2.16: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 2 a 2.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 2,0 mg.

Realización 2.17: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 2 a 2.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 1,5 mg.

Realización 2.18: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 2 a 2.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 1,0 mg.

Realización 2.19: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 2 a 2.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,5 mg.

Realización 2.20: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 2 a 2.19, donde siponimod es hemifumarato siponimod.

Realización 3: Una combinación que comprende siponimod y laquinimod.

Realización 3.1: Una combinación de acuerdo con la realización 3, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 10 mg.

Realización 3.2: Una combinación de acuerdo con la realización 3, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 2,0 mg.

Realización 3.3: Una combinación de acuerdo con la realización 3, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 1,2 mg.

Realización 3.4: Una combinación de acuerdo con la realización 3, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 0,5 mg.

Realización 3.5: Una combinación de acuerdo con la realización 3, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,2 a 0,5 mg.

Realización 3.6: Una combinación de acuerdo con la realización 3, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 1,2 mg.

Realización 3.7: Una combinación de acuerdo con la realización 3, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,6 mg.

Realización 3.8: Una combinación de acuerdo con la realización 3, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,5 mg.

Realización 3.9: Una combinación de acuerdo con la realización 3, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,3 mg.

Realización 3.10: Una combinación de acuerdo con la realización 1, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es 0,25 mg.

Realización 3.11: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 3 a 3.10, donde laquinimod es laquinimod sódico.

Encarnación 3.12: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 3 a 3.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,1 a 10 mg.

Encarnación 3.13: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 3 a 3.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,1 a 2,0 mg.

Realización 3.14: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 3 a 3.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,25 a 1,5 mg.

Realización 3.15: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 3 a 3.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,5 a 1,0 mg.

Realización 3.16: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 3 a 3.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 2,0 mg.

Realización 3.17: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 3 a 3.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 1,5 mg.

Realización 3.18: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 3 a 3.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 1,0 mg.

Realización 3.19: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 3 a 3.11, donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,5 mg.

Realización 3.20: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 3 a 3.19, donde siponimod es hemifumarato de siponimod.

Realización 4: Una composición farmacéutica que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Realización 4.1: Una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 4, donde la composición es para administración oral.

Realización 4.2: Una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 4, donde la composición es una composición sólida para administración oral.

Realización 4.3: Una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 4, donde la composición es un comprimido o una cápsula.

Realización 4.4: Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.3, donde la cantidad de laquinimod en la composición es de 0,1 a 10 mg.

Realización 4.5: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.3, donde la cantidad de laquinimod en la composición es de 0,1 a 2,0 mg.

Realización 4.6: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.3, donde la cantidad de laquinimod en la composición es de 0,1 a 1,2 mg.

Realización 4.7: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.3, donde la cantidad de laquinimod en la composición es de 0,1 a 0,5 mg.

Realización 4.8: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.3, donde la cantidad de laquinimod en la composición es de 0,2 a 0,5 mg.

Realización 4.9: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.3, donde la cantidad de laquinimod en la composición es 1,2 mg.

Realización 4.10: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.3, donde la cantidad de laquinimod en la composición es 0,6 mg.

Realización 4.11: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.3, donde la cantidad de laquinimod en la composición es 0,5 mg.

Realización 4.12: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.3, donde la cantidad de laquinimod en la composición es 0,3 mg.

Realización 4.13: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.3, donde la cantidad de laquinimod en la composición es 0,25 mg.

Realización 4.14: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.13, donde laquinimod es laquinimod sódico.

Realización 4.15: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.13, donde la cantidad de siponimod en la composición es de 0,1 a 10 mg.

Encarnación 4.16: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.13, donde la cantidad de siponimod en la composición es de 0,1 a 2,0 mg.

Realización 4.17: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.13, donde la cantidad de siponimod en la composición es de 0,25 a 1,5 mg.

Realización 4.18: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.13, donde la cantidad de siponimod en la composición es de 0,5 a 1,0 mg.

Realización 4.19: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.13, donde la cantidad de siponimod en la composición es de 2,0 mg.

Realización 4.20: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.13, donde la cantidad de siponimod en la composición es de 1,5 mg.

Realización 4.21: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.13, donde la cantidad de siponimod en la composición es de 1,0 mg.

Realización 4.22: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.13, donde la cantidad de siponimod en la composición es de 0,5 mg.

Realización 4.21: Una combinación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 4.19, donde siponimod es hemifumarato de siponimod.

Realización 5 (con propósitos de referencia): Un equipo que comprende:
(A) laquinimod,
(B) siponimod,
(C) instrucciones para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la esclerosis múltiple progresiva secundaria, y
(D) al menos un recipiente para contener los componentes (a) y (b).

Realización 6 (con propósitos de referencia): Un envase farmacéutico que comprende una combinación que comprende siponimod y laquinimod e instrucciones escritas para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la esclerosis múltiple progresiva secundaria.

Realización 7 (con propósitos de referencia): El uso de una combinación que comprende siponimod y laquinimod para el tratamiento, la prevención o el retraso de la progresión de la esclerosis múltiple progresiva secundaria.

Realización 8 (con propósitos de referencia): El uso de una combinación que comprende siponimod y laquinimod para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la prevención o el retraso de la progresión de la esclerosis múltiple progresiva secundaria.

Realización 9 (con propósitos de referencia): Un método para el tratamiento, la prevención o el retraso de la progresión de la esclerosis múltiple progresiva secundaria en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende siponimod y laquinimod.

Realización 10 (con propósitos de referencia): Un método para el tratamiento, la prevención o el retraso de la progresión de la esclerosis múltiple progresiva secundaria en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende
(I) diagnosticar dicha esclerosis múltiple progresiva secundaria en dicho sujeto, y
(II) administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende siponimod y laquinimod.

Las realizaciones anteriores se ofrecen para ilustrar la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende siponimod y laquinimod para el uso en el tratamiento, la prevención o el retraso de la progresión de la esclerosis múltiple progresiva secundaria.

2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 1,2 mg y donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,1 a 2,0 mg.

3. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,2 a 0,5 mg y donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,5 a 1,5 mg.

4. Una combinación que comprende siponimod y laquinimod para el uso como un medicamento.

5. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 1,2 mg y donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,1 a 2,0 mg.

6. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,2 a 0,5 mg y donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,5 a 1,5 mg.

7. Una combinación que comprende siponimod y laquinimod.

8. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 7, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,1 a 1,2 mg y donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,1 a 2,0 mg.

9. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 7, donde la cantidad de laquinimod en la combinación es de 0,2 a 0,5 mg y donde la cantidad de siponimod en la combinación es de 0,5 a 1,5 mg.

10. Una composición farmacéutica que comprende siponimod y laquinimod y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, donde la composición es una composición sólida para administración oral.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, donde la cantidad de laquinimod en la composición es de 0,1 a 1,2 mg y donde la cantidad de siponimod en la composición es de 0,1 a 2,0 mg.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, donde la cantidad de laquinimod en la composición es de 0,2 a 0,5 mg y donde la cantidad de siponimod en la composición es de 0,5 a 1,5 mg.

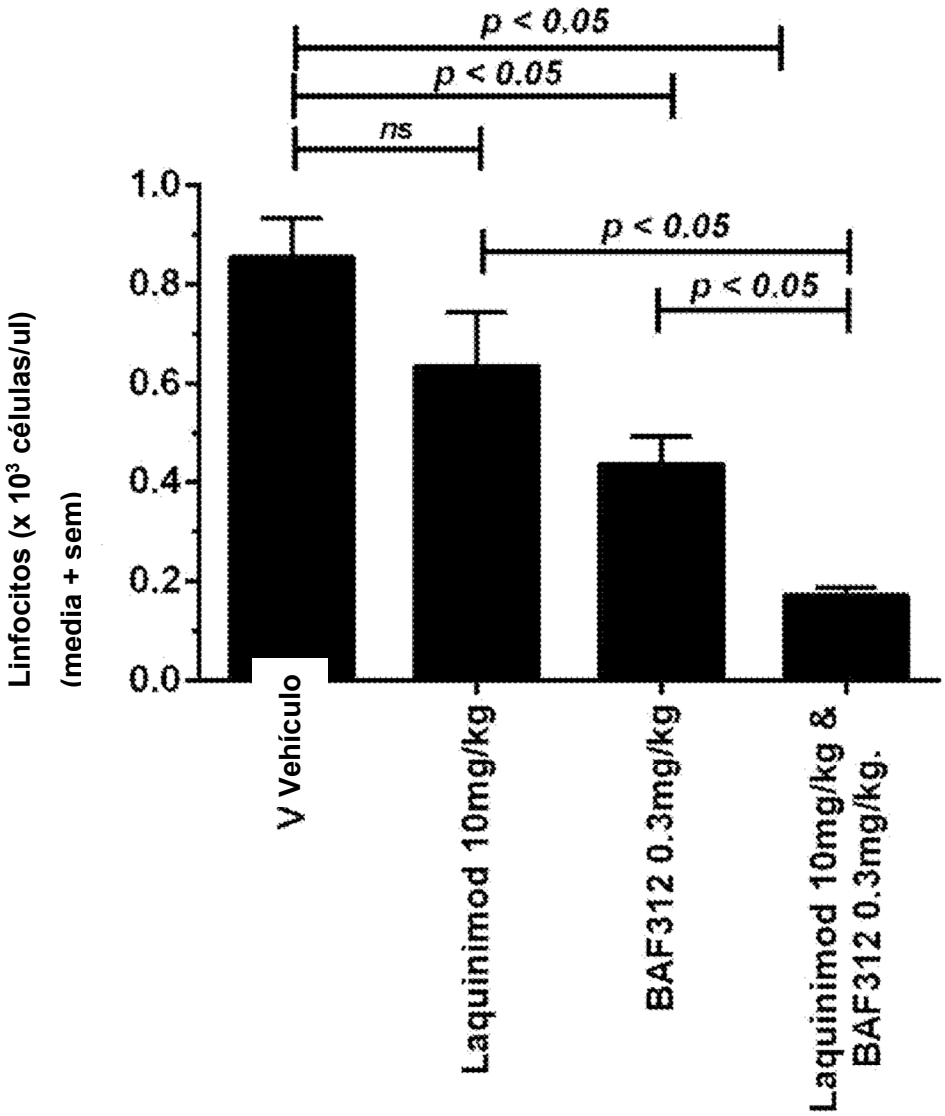

p < 0.05
p < 0.05
ns
p < 0.05
p < 0.05
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Linfocitos (x 10³ células/ul)
(media + sem)
V Vehículo
Laquinimod 10mg/kg
BAF312 0.3mg/kg
Laquinimod 10mg/kg &
BAF312 0.3mg/kg.

Figura 1

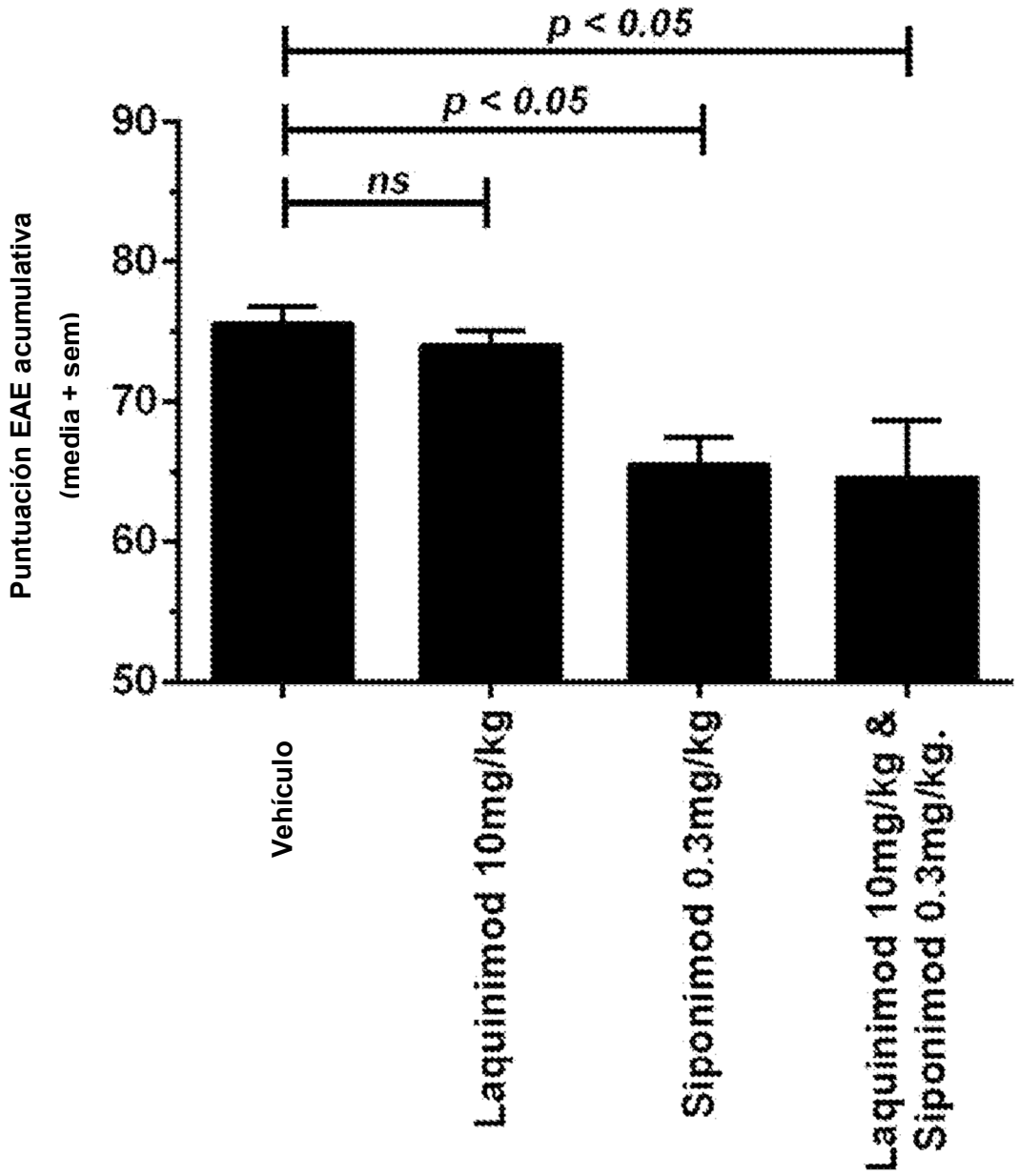
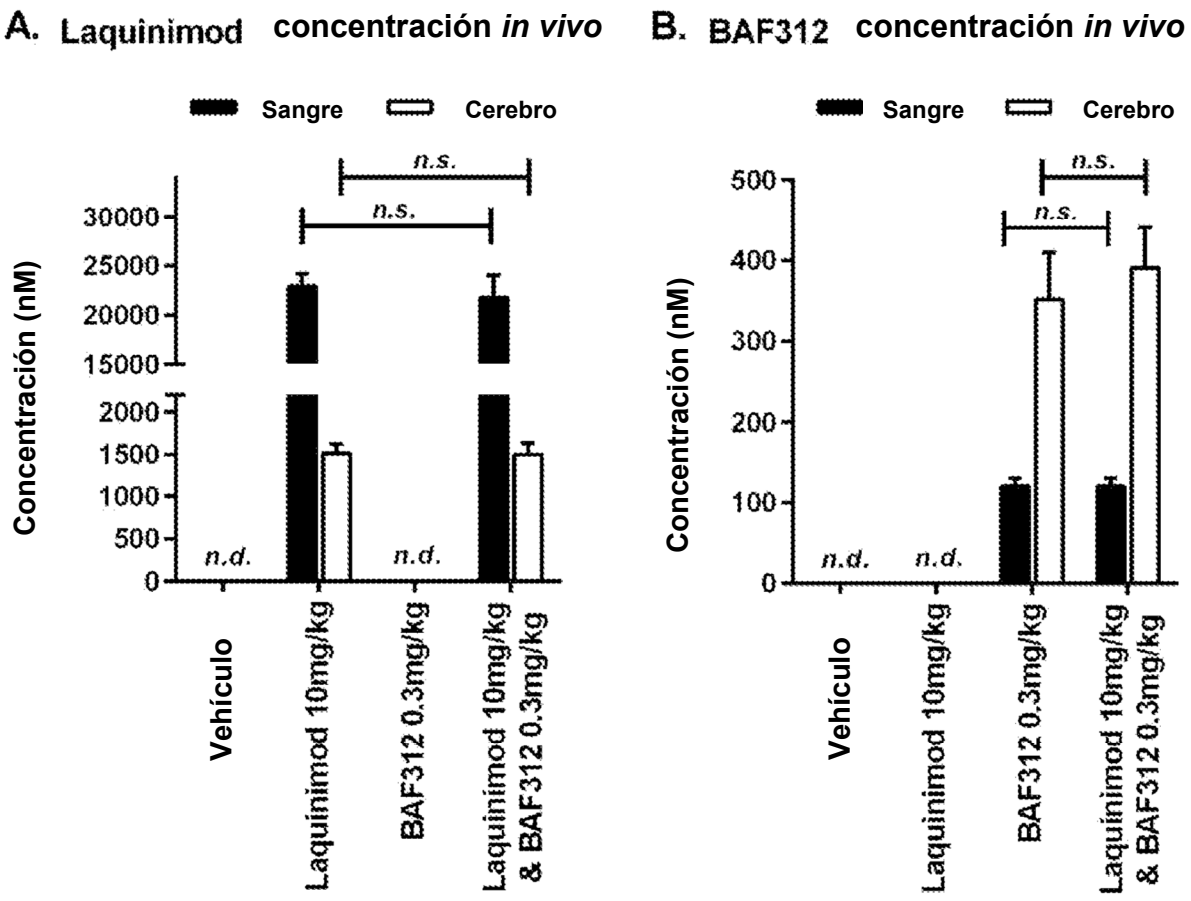

Puntuación EAE acumulativa
(media + sem)
90
80
70
60
50
p < 0.05
p < 0.05
ns
Vehículo
Laquinimod 10mg/kg
Siponimod 0.3mg/kg
Laquinimod 10mg/kg &
Siponimod 0.3mg/kg.

Figura 2



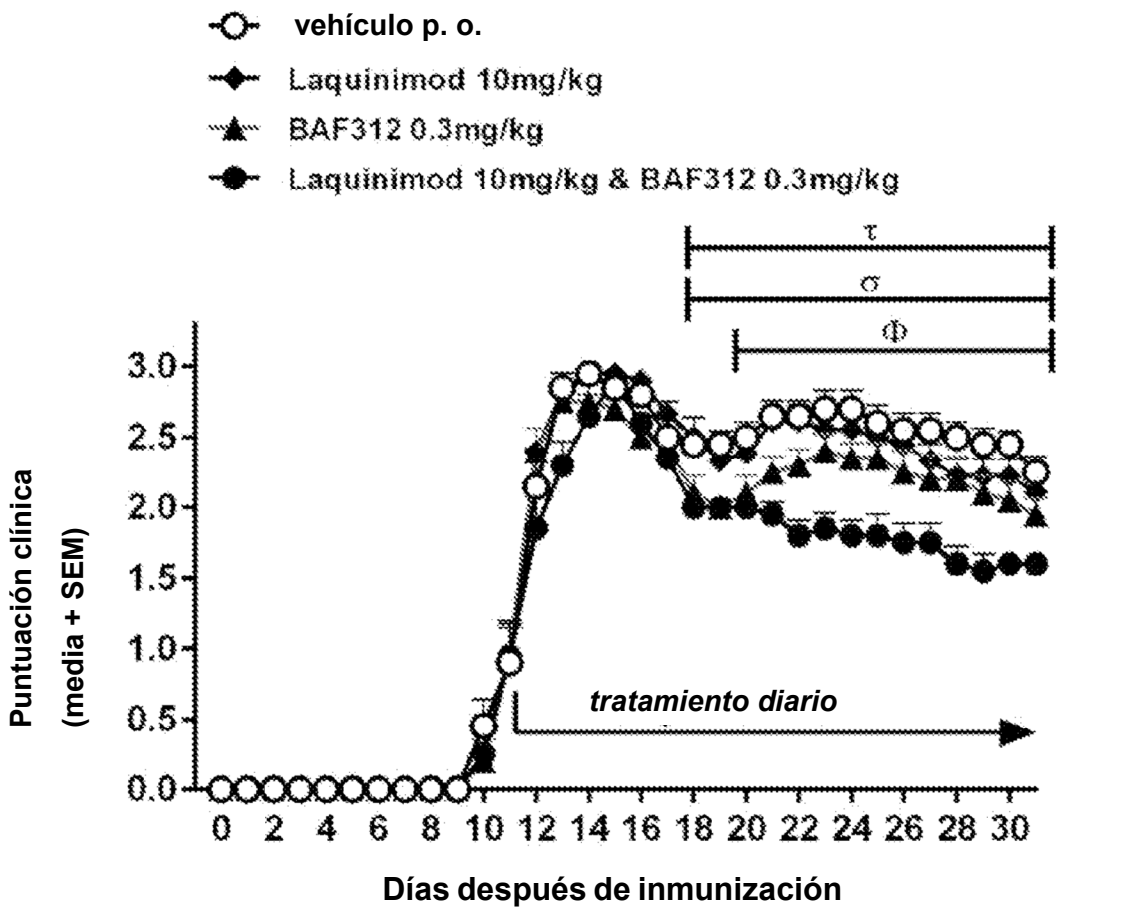
Abreviaturas:

n. d.: no detectado

n. s.: no estadísticamente significativo

nM: nanomolar

Figura 3



τ - p< 0.05: Vehículo frente a combinación Laquinimod & BAF312

σ - p< 0.05: Monoterapia Laquinimod frente a combinación Laquinimod & BAF312

Φ - p< 0.05: Monoterapia BAF312 frente a combinación Laquinimod & BAF312

Figura 4