

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-226895- -00000-0000

Fecha: 2013-09-24 16:19:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-079290- -00007-0000

Fecha: 2013-09-24 16:19:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4



**DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**SOLICITUD DIVISIONAL
DE PATENTE DE
INVENCION**

**TITULO: REGIMEN DE DOSIFICACION PARA UN AGONISTA DE LOS
RECEPTORES DE S1P**

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

EXPEDIENTE No. 11-079.290

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 24 de Septiembre de 2013

P2011/000119A

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & AS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-079290-00007-0000

Fecha: 2013-09-24 16:19:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

PETITORIO - FORMULARIO PATENTE ENTRADA EN FA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-226895-00000-0000

Fecha: 2013-09-24 16:19:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

1

☒

Patente de Invención.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Robert SCHMOUDER, 2) Thomas DUMORTIER, 3) Olivier DAVID, 4) Michael LOOBY

Dirección: 1) Novartis, One Health Plaza, East Hanover, NJ 07936, 2) Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel, 3 y 4) Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel

Nacionalidad o Domicilio: 1) Estadounidense; 2) Belga; 3) Francesa, 4) Irlandesa

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/068888

Fecha Diciembre 21, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/075239

Fecha Julio 1, 2010

6

Título (54) REGIMEN DE DOSIFICACION PARA UN AGONISTA DE LOS RECEPTORES DE S1P

Clasificación Internacional (51) A61 31/137, A61P 37/00, A61P 37/06

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

Diciembre 22, 2008

61/139,672

US

Junio 19, 2009

61/218,530

US

Septiembre 29, 2009

61/246,715

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha Septiembre de 2013



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Ver expediente original No. 11-079.290



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Ver expediente original No. 11-079.290



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



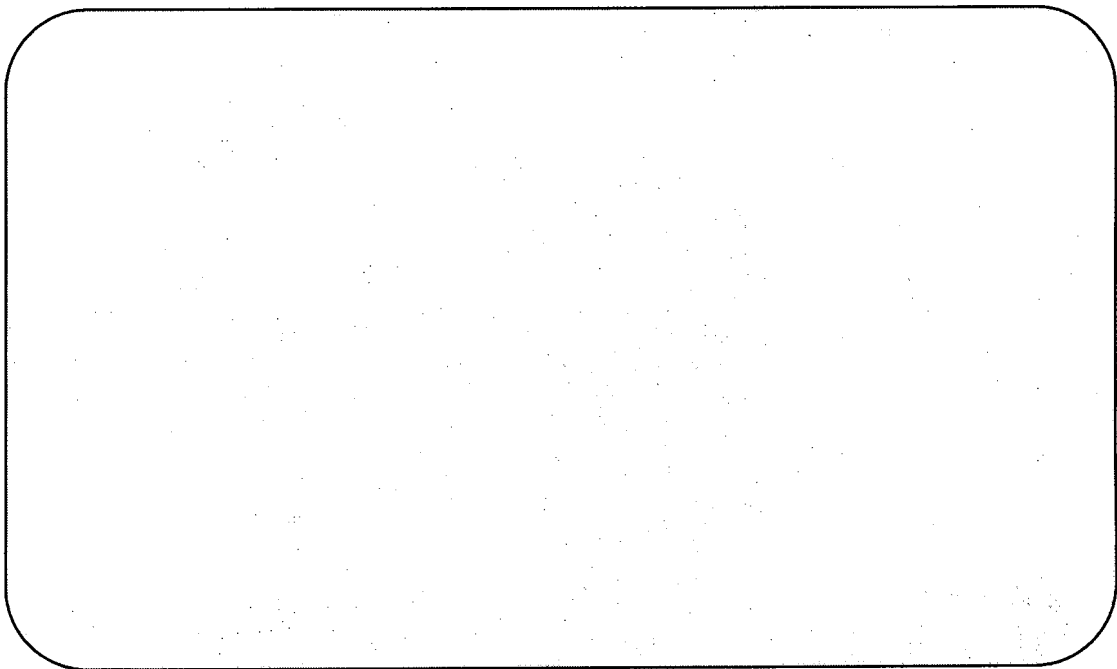
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0088957
		Bogotá D.C., Septiembre 06 de 2013 - 11:35:15

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	522609986	04/09/2013	26.985.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
15 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	450.000.00
			<u>\$450.000.00</u>
=====			

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:  _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-226895- -00000-0000
Fecha: 2013-09-24 16:19:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-079290- -00007-0000
Fecha: 2013-09-24 16:19:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 11-079.290A

Solicitud de Patente de Invención titulado: "REGIMEN DE DOSIFICACION
PARA UN AGONISTA DE LOS RECEPTORES DE S1P."

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2011/000119A

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente:

1. Me permito presentar una **SOLICITUD DIVISIONAL A**, para la solicitud de patente en referencia.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Solicitud Divisional

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 July 2010 (01.07.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/075239 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/137 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(74) Agent: **SHIM, Sandra**; Novartis, Patent Department,
One Health Plaza, Bldg. 101, East Hanover, NJ 07936
(US).

(21) International Application Number:
PCT/US2009/068888

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
21 December 2009 (21.12.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/139,672 22 December 2008 (22.12.2008) US
61/218,530 19 June 2009 (19.06.2009) US
61/246,715 29 September 2009 (29.09.2009) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **NO-
VARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **SCHMOUDER,
Robert** [US/US]; Novartis, One Health Plaza, East
Hanover, NJ 07936 (US). **DUMORTIER, Thomas** [BE/
CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel
(CH). **DAVID, Olivier** [FR/CH]; Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel (CH). **LOOBY, Michael**
[IE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel
(CH).

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: DOSAGE REGIMEN FOR A S1P RECEPTOR AGONIST

(57) Abstract: S1P receptor modulators or agonists are administered following a dosage regimen whereby during the initial days of treatment the daily dosage is lower than the standard daily dosage.



WO 2010/075239 A1

- 1 -

Dosage Regimen for a S1P Receptor Agonist

The present invention relates to a dosage regimen of a S1P receptor modulator or agonist. More specifically, the present invention relates to a dosage regimen for the treatment of patients suffering from autoimmune diseases or disorders, such as, for example, multiple sclerosis with a S1P receptor modulator or agonist.

S1P receptor modulators or agonists are compounds which signal as agonists at one or more sphingosine-1 phosphate receptors, for example, S1P1 to S1P8. The binding of an agonist to a S1P receptor may, for example, result in the dissociation of intracellular heterotrimeric G-proteins into G α -GTP and G $\beta\gamma$ -GTP, and/or the increased phosphorylation of the agonist-occupied receptor, and/or the activation of downstream signaling pathways/kinases.

S1P receptor modulators or agonists are useful therapeutic compounds for the treatment of various conditions in mammals, especially in human beings. For example, the efficacy of S1P receptor modulators or agonists in the prevention of transplant rejection has been demonstrated in rat (skin, heart, liver, small bowel), dog (kidney), and monkey (kidney) models. In addition, due to their immune-modulating potency, S1P receptor modulators or agonists are also useful for the treatment of inflammatory and autoimmune diseases. In particular, the efficacy of the S1P receptor agonist FTY720 in the treatment of multiple sclerosis has been demonstrated in humans (as described in, for example, "FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis". Mehling M, Brinkmann V, Antel J, Bar-Or A, Goebels N, Vedrine C, Kristofic C, Kuhle J, Lindberg RL, Kappos L. *Neurology*. 2008 Oct 14;71(16):1261-7; and "Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis". Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G, Radue EW; FTY720 D2201 Study Group. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1124-40.).

Multiple sclerosis is the chief cause of neurological disability in young adults and the most common demyelinating disorder of the central nervous system. Currently available therapies, such as interferon- α and glatiramer acetate, only have modest efficacy and therefore demonstrate only marginal effects on the progression of the disease. Furthermore, these biological agents are administered parenterally and are associated with some adverse effects such as, for example, localized reactions at the injection site and pyretic symptoms. Therefore, there is a strong medical need for an effective oral treatment for multiple sclerosis.

- 2 -

S1P receptor modulators or agonists may produce a negative chronotropic effect, i.e. they may reduce the cardiac rhythm, as described e.g. in "FTY720: Placebo-Controlled Study of the Effect on Cardiac Rate and Rhythm in Healthy Subjects", Robert Schmourder, Denise Serra, Yibin Wang, John M. Kovarik, John DiMarco, Thomas L. Hunt and Marie-Claude Bastien. J. Clin. Pharmacol. 2006; 46; 895. Administration of 1.25 mg of FTY720 may induce a decrease in heart rate of approximately 8 beats/min (BPM).

As a consequence of this side effect, the S1P modulator or agonist therapy may have to be initiated under close medical supervision in order to check that the cardiac rhythm is maintained at an acceptable level. This may involve the hospitalisation of patients, which makes the treatment more expensive and complicated.

Therefore, there is a need to reduce the negative chronotropic side effect that may be generated by the administration of S1P receptor modulators or agonists, while maintaining the ability to administer an adequate dosage in order to treat or prevent the diseases for which the compound is administered. There is furthermore a need to enhance patient compliance.

Brief Disclosure of the Invention

Surprisingly it has been found that by administering the S1P receptor modulator or agonist according to a specific dosage regimen, it is possible to reduce side effects which may be associated with the administration of such compounds. For example, administering a S1P receptor agonist or modulator according to the specific dosage regimen of the present invention may significantly, reduce or even completely eliminate, the negative chronotropic side effect. In particular it may avoid an abrupt drop in the heart rate.

Administering a S1P receptor agonist or modulator according to the specific dosage regimen of the present invention may also significantly reduce or even completely eliminate the risks that the patients taken the S1P receptor agonist or modulator suffer from atrio-ventricular (AV) blocks or heart pause.

Furthermore the specific dosage regimen of the present invention permits to administer a S1P receptor agonist or modulator to categories of patients for which the ratio risk/benefit may otherwise be less favourable. Such patients are for example patients susceptible to or suffering from heart failure or arrhythmias, patients with high grade atrio-ventricular blocks or sick sinus syndrome, patients with a history of syncopal episodes, or patients under beta blockers or anti-arrhythmic treatment, such as patients under anti-arrhythmic drugs; or

- 3 -

patients that have undergone an interruption or treatment holiday in the maintenance dosage regime e.g. a holiday of greater than 4 days, greater than 6, 8, 10, 12 or 14 days.

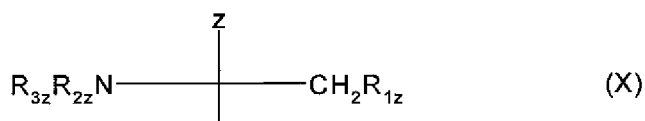
The dosage regimen of the present invention is a regimen for the initiation of S1P receptor modulator or agonist therapy, which enables the standard daily therapeutic dosage range of the S1P receptor to be achieved with minimal negative chronotropic effects and/or the AV block effects possibly associated with S1P receptor modulator therapy.

S1P receptor modulators or agonists

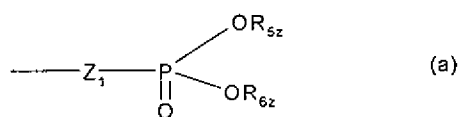
Preferred S1P receptor agonists or modulators are, for example, compounds which, in addition to their S1P binding properties, also have accelerating lymphocyte homing properties. For example, the compounds may elicit lymphopenia resulting from a re-distribution of lymphocytes from the circulation to the secondary lymphatic tissue, which is preferably reversible, without evoking a generalized immunosuppression. Suitably, naïve cells are sequestered and CD4 and CD8 T-cells and B-cells from the blood are stimulated to migrate into lymph nodes (LN) and Peyer's patches (PP).

S1P receptor modulators or agonists are typically sphingosine analogues, such as 2-substituted 2-amino- propane-1,3-diol or 2-amino-propanol derivatives.

In an embodiment of the invention, the S1P receptor modulator or agonist is a compound comprising a group of formula X



wherein Z is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, phenyl, phenyl substituted by OH, C₁₋₆alkyl substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₃₋₈cycloalkyl, phenyl and phenyl substituted by OH, or CH₂-R_{4z} wherein R_{4z} is OH, acyloxy or a residue of formula (a)



wherein Z₁ is a direct bond or O, preferably O;

each of R_{5z} and R_{6z}, independently, is H, or C₁₋₄alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 halogen atoms;

- 4 -

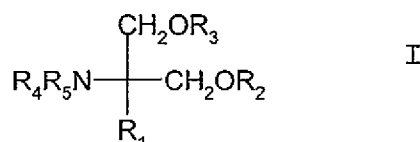
R_{1z} is OH, acyloxy or a residue of formula (a); and each of R_{2z} and R_{3z} independently, is H, C_{1-4} alkyl or acyl.

The group of formula X is a functional group which is attached as a terminal group to a moiety which may be hydrophilic or lipophilic and comprise one or more aliphatic, alicyclic, aromatic and/or heterocyclic residues. The resultant molecule functions as a modulator/agonist at one of more sphingosine-1-phosphate receptors.

Suitably, at least one of Z and R_{1z} is or comprises a residue of formula (a).

Examples of appropriate S1P receptor agonists or modulators include:

(i) Compounds as disclosed in EP627406A1, e.g. a compound of formula I



wherein R_1 is a straight- or branched (C_{12-22})chain

- which may have in the chain a bond or a hetero atom selected from a double bond, a triple bond, O, S, NR_6 , wherein R_6 is H, C_{1-4} alkyl, aryl- C_{1-4} alkyl, acyl or (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, and carbonyl, and/or
- which may have as a substituent C_{1-4} alkoxy, C_{2-4} alkenyloxy, C_{2-4} alkynyloxy, aryl- C_{1-4} alkyl-oxy, acyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkylthio, acylamino, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, (C_{1-4} alkoxy)-carbonylamino, acyloxy, (C_{1-4} alkyl)carbamoyl, nitro, halogen, amino, hydroxyimino, hydroxy or carboxy; or

R_1 is

- a phenylalkyl wherein alkyl is a straight- or branched (C_{6-20})carbon chain; or
- a phenylalkyl wherein alkyl is a straight- or branched (C_{1-30})carbon chain wherein said phenylalkyl is substituted by
 - a straight- or branched (C_{6-20})carbon chain optionally substituted by halogen,
 - a straight- or branched (C_{6-20})alkoxy chain optionally substituted by halogen,
 - a straight- or branched (C_{6-20})alkenyloxy,
 - phenyl- C_{1-14} alkoxy, halophenyl- C_{1-4} alkoxy, phenyl- C_{1-14} alkoxy- C_{1-14} alkyl, phenoxy- C_{1-4} alkoxy or phenoxy- C_{1-4} alkyl,
 - cycloalkylalkyl substituted by C_{6-20} alkyl,
 - heteroarylalkyl substituted by C_{6-20} alkyl,
 - heterocyclic C_{6-20} alkyl or
 - heterocyclic alkyl substituted by C_{2-20} alkyl,

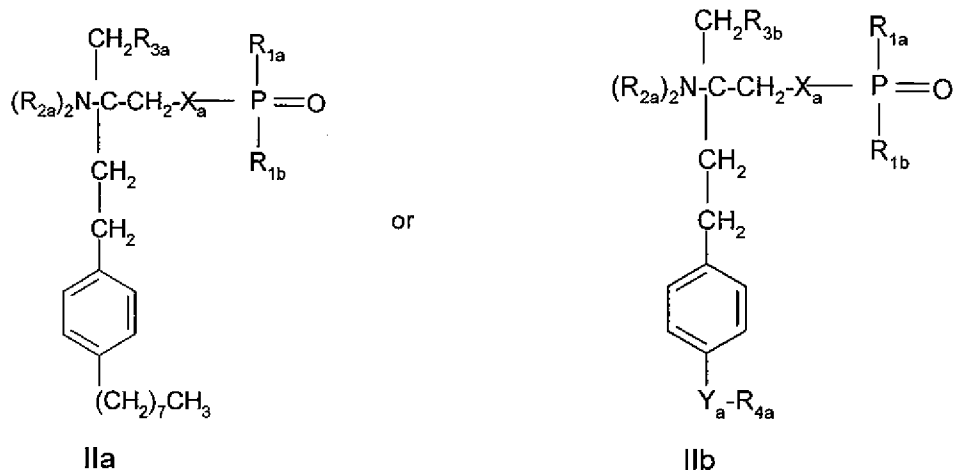
and wherein the alkyl moiety may have:

- 5 -

- in the carbon chain, a bond or a heteroatom selected from a double bond, a triple bond, O, S, sulfinyl, sulfonyl, or NR_6 , wherein R_6 is as defined above, and
- as a substituent C_{1-4} alkoxy, C_{2-4} alkenyloxy, C_{2-4} alkynyloxy, aryl C_{1-4} alkyloxy, acyl, C_{1-4} alkyl-amino, C_{1-4} alkylthio, acylamino, $(\text{C}_{1-4}$ alkoxy)carbonyl, $(\text{C}_{1-4}$ alkoxy)carbonylamino, acyloxy, $(\text{C}_{1-4}$ alkyl)carbamoyl, nitro, halogen, amino, hydroxy or carboxy; and

each of R_2 , R_3 , R_4 and R_5 , independently, is H, C_{1-4} alkyl or acyl or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

(ii) Compounds as disclosed in WO02/18395, e.g. a compound of formula IIa or IIb



wherein X_a is O, S, NR_{1s} or a group $-(\text{CH}_2)_{n_a}-$, which group is unsubstituted or substituted by 1 to 4 halogen; n_a is 1 or 2, R_{1s} is H or (C_{1-4}) alkyl, which alkyl is unsubstituted or substituted by halogen; R_{1a} is H, OH, (C_{1-4}) alkyl or $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ alkyl wherein alkyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 halogen; R_{1b} is H, OH or (C_{1-4}) alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted by halogen; each R_{2a} is independently selected from H or (C_{1-4}) alkyl, which alkyl is unsubstituted or substituted by halogen; R_{3a} is H, OH, halogen or $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ alkyl wherein alkyl is unsubstituted or substituted by halogen; and R_{3b} is H, OH, halogen, (C_{1-4}) alkyl wherein alkyl is unsubstituted or substituted by hydroxy, or $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ alkyl wherein alkyl is unsubstituted or substituted by halogen; Y_a is $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(=\text{NOH})-$, O or S, and R_{4a} is (C_{4-14}) alkyl or (C_{4-14}) alkenyl; or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

- 6 -

When the compounds of formulae I or IIa or IIb have one or more asymmetric centers in the molecule, the present invention is to be understood as embracing the various optical isomers, as well as racemates, diastereoisomers and mixtures thereof are embraced. Compounds of formula IIa or IIb, when the carbon atom bearing the amino group is asymmetric, have preferably the R-configuration at this carbon atom.

The compounds of formulae I, IIa or IIb may exist in free or salt form. Examples of pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the formulae I, IIa or IIb include salts with inorganic acids, such as hydrochloride, hydrobromide and sulfate, salts with organic acids, such as acetate, fumarate, maleate, benzoate, citrate, malate, methanesulfonate and benzenesulfonate salts, or, when appropriate, salts with metals such as sodium, potassium, calcium and aluminium, salts with amines, such as triethylamine and salts with dibasic amino acids, such as lysine. The compounds and salts of the combination of the present invention encompass hydrate and solvate forms.

In the above definitions:

- acyl may be a residue $R_y\text{-CO-}$ wherein R_y is C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, phenyl or phenyl- C_{1-4} alkyl
- unless otherwise stated, alkyl, alkoxy, alkenyl or alkynyl may be straight or branched;
- aryl may be phenyl or naphthyl, preferably phenyl;
- "heterocyclic group" represents a 5- to 7 membered heterocyclic group having 1 to 3 heteroatoms selected from S, O and N. Examples of such heterocyclic groups include the heteroaryl groups indicated above, and heterocyclic compounds corresponding to partially or completely hydrogenated heteroaryl groups, e.g. furyl, thienyl, pyrrolyl, azepinyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyranyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolidinyl or pyrazolidinyl. Preferred heterocyclic groups are 5- or 6-membered heteroaryl groups and the most preferred heterocyclic group is a morpholinyl, thiomorpholinyl or piperidinyl group.

When the carbon chain as R_1 is substituted in the compounds of formula I, it is preferably substituted by halogen, nitro, amino, hydroxy or carboxy. When the carbon chain is interrupted by an optionally substituted phenylene, the carbon chain is preferably unsubstituted. When the phenylene moiety is substituted, it is preferably substituted by halogen, nitro, amino, methoxy, hydroxy or carboxy.

- 7 -

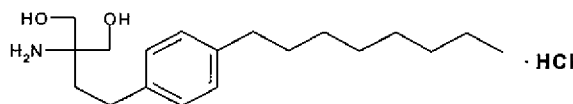
Preferred compounds of formula I are those wherein R_1 is C_{13-20} alkyl, optionally substituted by nitro, halogen, amino, hydroxy or carboxy, and, more preferably those wherein R_1 is phenylalkyl substituted by C_{6-14} -alkyl chain optionally substituted by halogen and the alkyl moiety is a C_{1-6} alkyl optionally substituted by hydroxy. More preferably, R_1 is phenyl- C_{1-6} alkyl substituted on the phenyl by a straight or branched, preferably straight, C_{6-14} alkyl chain. The C_{6-14} alkyl chain may be in ortho, meta or para, preferably in para.

Preferably each of R_2 to R_5 is H.

A preferred compound of formula I is 2-amino-2-tetradecyl-1,3-propanediol.

A particularly preferred S1P receptor agonist of formula I is FTY720, *i.e.* 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl) ethyl]propane-1,3-diol in free form or in a pharmaceutically acceptable salt form (referred to hereinafter as Compound A), or a prodrug thereof.

In an embodiment of the invention, the agonist of formula I is FTY720 hydrochloride, as shown below:



A preferred compound of formula IIa is the FTY720-phosphate (Compound B) (R_{2a} is H, R_{3a} is OH, X_a is O, R_{1a} and R_{1b} are OH).

A preferred compound of formula IIb is the Compound C-phosphate (R_{2a} is H, R_{3b} is OH, X_a is O, R_{1a} and R_{1b} are OH, Y_a is O and R_{4a} is heptyl).

In a further embodiment of the invention, a S1P receptor agonist or modulator for use in the dosage regimen of the invention may also be selective for the $S1P_1$ receptor. For example, a compound which possesses selectivity for the $S1P_1$ receptor over the $S1P_3$ receptor of at least 20 fold, e.g. 100, 500, 1000 or 2000 fold, as measured by the ratio of EC_{50} for the $S1P_1$ receptor to the EC_{50} for the $S1P_3$ receptor as measured by a ^{35}S -GTP γ S binding assay, and wherein said compound has an EC_{50} for binding to the $S1P_1$ receptor of 100 nM or less as evaluated by the ^{35}S -GTP γ S binding assay.

The ^{35}S -GTP γ S binding assay is described in WO03/097028 and follows the following protocol:

GTP γ S binding experiments are performed as described by DS. Im et al., Mol. Pharmacol. 2000; 57:753. Ligand-mediated GTP γ S binding to G-proteins is measured in GTP binding

- 8 -

buffer (in mM: 50 HEPES, 100 NaCl, 10 MgCl₂, pH 7.5) using 25 µg of a membrane preparation from transiently transfected HEK293 cells. Ligand is added to membranes in the presence of 10 µM GDP and 0.1 nM [³⁵S]GTPγS (1200 Ci/mmol) and incubated at 30°C for 30 min. Bound GTPγS is separated from unbound using the Brandel harvester (Gaithersburg, MD) and counted with a liquid scintillation counter.

Dosage Regimen

As previously stated, the present invention provides a novel dosage regimen which is adapted to minimize the negative chronotropic effects and/or the AV block effects possibly associated with S1P receptor modulator or agonist therapy.

Heart effects include AV blocks, which include first degree AV blocks (e.g. PR intervals greater than 0.2 seconds) and second degree AV blocks e.g. first degree AV blocks. Heart effects include heart pauses e.g. heart pauses greater than 2 seconds.

According to the invention, there is provided the use of a S1P receptor modulator or agonist in the manufacture of a medication, whereby said medication is administered in such a way that during the initial period of treatment the dosage is lower than the standard daily dosage and the dosage is increased, optionally stepwise, or only once, until the standard daily dosage dose is reached. Thereafter the treatment is preferably continued with the standard daily dosage of said S1P receptor modulator or agonist.

Preferably during the initial period of treatment, the medication is administered in a dosage regimen such that daily decrease in heart rate (e.g. average or minimum daily heart rate) is acceptable or clinically not significant, or that the sinus rhythm of the patient is normal. For example, the daily decrease in heart rate (e.g. average or minimum daily heart rate) may be less than about 4bpm, e.g. less than about 3 bpm or less than about 2bpm.

The term "normal sinus rhythm" refers to the sinus rhythm of the patient when not undergoing treatment. The evaluation of normal sinus rhythm is within the ability of a physician. A normal sinus rhythm will generally give rise to a heart rate in the range from 60-100 bpm.

Preferably, during the initial period of treatment the dosage is lower than the standard daily dosage and the dosage is increased, optionally stepwise, or only once, until the standard daily dosage dose is reached. Thereafter the treatment is preferably continued with the standard daily dosage of said S1P receptor modulator or agonist.

According to the invention, the "initial period of treatment" refers to the period during which the S1P receptor modulator or agonist is administered at a dosage lower than the standard

- 9 -

daily dosage. Preferably the "initial period of treatment" starts with the first administration of the S1P receptor modulator or agonist.

The duration of the initial period of treatment may vary. In an embodiment, the initial period of treatment is up to 10 days, e.g. about a week. In a further embodiment, the initial period of treatment is 5 to 14 days, e.g. 4 to 12 days. In a further embodiment, the initial period of treatment is 7 to 10 days. In yet a further embodiment, the initial period of treatment is 4 to 7 days. In further embodiments, the initial period of treatment is selected from 10 days, or 9 days, or 8 days, or 7 days, or 6 days, or 5 days, or 4 days.

As herein above defined, standard daily dosage (also called standard daily dose) refers to the required daily maintenance dose of the drug which is given to the patients for treating or preventing the disease to be treated or prevented. Suitably, the standard daily dosage corresponds to the therapeutically effective dosage.

The therapeutically effective dosage (also called therapeutic dose) refers to the dosage of the S1P receptor modulator or agonist which is necessary to effectively treat the intended disease or condition (i.e. so that the subject shows reduced signs or symptoms of rebound of the disease to be treated or prevented, and preferably no signs and symptoms at all).

During the initial period of treatment the S1P receptor modulator or agonist may be administered at a dosage e.g. up to 10-fold less, e.g. up to 8-fold less, e.g. up to 4-fold less, than the standard daily maintenance dose, e.g. than the therapeutic dose.

In a preferred embodiment, there is provided the use of an S1P receptor modulator or agonist in the manufacture of a medication, whereby said medication is administered in such a way that during the initial period of treatment (e.g. the first 10 days of treatment, e.g. the first week of treatment, or the first 5 to 14 days of treatment, the first 4 to 12 days of treatment, or the first 7 to 10 days of treatment, or the first 10, 9, 8, 7, 6, 5 or 4 days of treatment), the dosage of said S1P receptor modulator or agonist is given at a dosage of up to 10-fold less, e.g. up to 5-fold less, than the standard daily dose, e.g. the therapeutic dose. Optionally the dose is then raised stepwise up to the standard daily dose, e.g. the therapeutic dose, during the initial period of treatment as herein above defined.

Preferred medications comprise medication for patients suffering from chronic long term diseases, such as autoimmune diseases, e.g. multiple sclerosis, Polymyositis, lupus nephritis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases or psoriasis. In an embodiment of the invention, medications are medications for patients suffering from multiple sclerosis, for example relapse remitting multiple sclerosis (RRMS) or primary progressive multiple sclerosis (PPMS), e.g. for patients suffering from RRMS.

The dosage regimen of the present invention is particularly useful for treating patients at risk of cardiac side effects, for example patients at risk of heart failure, arrhythmias, patients with high grade atrio-ventricular blocks or sick sinus syndrome, patients with a history of syncopal episodes, or patients requiring or under beta blockers, or patients requiring or under anti-arrhythmic treatment, such as patients under treatment with Class Ia (e.g. quinidine, procainamide) or Class III anti-arrhythmic drugs (e.g., amiodarone, sotalol).

For compound A (or B), an example of standard daily dosage may be a daily dosage of up to 5mg, for example, the dosage may be between 0.5 and 5 mg, e.g. between 0.5 and 2mg. In a specific embodiment, the standard daily dosage is about 1.25 mg. In another embodiment, the standard daily dosage is about 0.5 mg.

Preferably, the dosage of the S1P receptor modulator or agonist during the initial period of treatment is increased stepwise in defined increments up to the standard daily dosage of the S1P receptor modulator or agonist. Preferably, the dosage of said S1P receptor modulator or agonist during the initial period of treatment as hereinabove defined, e.g. during the initial 10 days, e.g. 1 to 9 days, e.g. first week of treatment is increased in increments of about 1.5- to about 3.5-fold, for example from 2 to 3-fold, for example 2-fold, for example about 1.5-fold.

For example, during the initial period, the dose may be about 10-fold less, or about 8-fold less, or about 5-fold less, or about 3-fold less, about 2-fold less or about 1.5-fold less than the standard daily dosage, e.g. than the therapeutic dose. Suitably the initial dosage administered during the initial period of treatment is about 10-fold less than the standard daily dosage, e.g. than the therapeutic dose, and is then increased in increments to a daily dosage which is about 5 fold less than the standard daily dosage and then about 2.5 fold less than the standard daily dosage. Thereafter, treatment is commenced at the standard daily dosage.

In another embodiment of the invention, the initial dosage administered during the initial period of treatment as hereinabove defined is about 4-fold less than the standard daily dosage, e.g. than the therapeutic dose, and is then increased in increments to a daily dosage which is about 2 fold less than the standard daily dosage. Thereafter, treatment is commenced at the standard daily dosage.

The same dose may be given during the first 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 days of treatment before the dosage is increased, preferably during the first 2 to 4 days of treatment. Suitably each subsequent incremental dosage increase is administered for 1, 2, 3, 4 or 5 days. In a

- 11 -

particular embodiment, each subsequent incremental dosage increase is administered for 2 or 3 days.

During the initial period of treatment, i.e. before the standard daily dosage is given, the same initial dosage may be given during the first 1 to 7 days, e.g. for 2 to 5 days, e.g. the first 2 days, before the dosage is further increased, e.g. up to the standard daily dosage in one or more increments.

One or more dosage increases, e.g. up to 10 dosage increases, e.g. up to 8 dosage increases, e.g. up to 6 dosage increases, e.g. up to 5 dosage increases, up to 4 dosage increases, up to 3 dosage increases, may be performed until the standard daily dosage is given. For example 1 to 10, e.g. 1 to 8, e.g. 1 to 3, e.g. 2 to 8, e.g. 3 to 6 dosage increases may be given.

In an embodiment, the daily dosage is governed by a Fibonacci series i.e. the dosage given on a specific day is the sum of the dosages on the previous two days. In an aspect of this embodiment, some variation in this scheme is permitted. For example, the dosage on a given day may be the sum of the dosages on the two previous days $\pm$ 40%, for example $\pm$ 30%, for example $\pm$ 20% or $\pm$ 10%.

For example, the first dosage increase may occur on day 2 to day 5, e.g. day 2 to day 4, e.g. day 2, day 3, day 4 or day 5, after the first administration. The second dosage increase, if any, may occur on day 4 to 10, e.g. day 4 to 6, e.g. day 5, after the first administration. The third dosage increase, if any, may occur on day 6 to 10, e.g. day 6 or 7, after first administration.

In one embodiment of the invention, only one or two dosage increase occur before the standard daily dosage, e.g. the therapeutic dosage, is given.

In a particular embodiment, the S1P receptor agonist is Compound A or Compound B, e.g. FTY720, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, e.g. the hydrochloride salt of FTY720.

According to a preferred embodiment of the invention, the highest initial dosage of the S1P receptor modulator or agonist (e.g. Compound A, Compound B or a salt thereof) is between 0.01 mg and 0.30 mg, e.g. between 0.125 and 0.25mg, preferably 0.125mg or 0.1mg.

A particularly preferred dosage range of the S1P receptor modulator or agonist (e.g. Compound A, Compound B or a salt thereof, e.g. the hydrochloride salt of FTY720) during the initial period of treatment as hereinabove defined is e.g. 0.125-1.25 mg, or 0.1-0.5 mg, or 0.125-0.5 mg, or 0.25-0.5 mg.

- 12 -

For example it may be a regimen of 0.125mg/0.25mg/0.5mg, respectively, during the initial period of e.g. up to the first 10 days. Thereafter the treatment is continued with the standard daily dosage, e.g. a dosage of 1.25 mg. This regimen is particularly adapted for compound A.

Alternatively, it may be a regimen comprising an initial daily dose of 0.125mg which is subsequently increased to a daily dose of 0.25mg during the initial period of treatment. Thereafter the treatment is continued with the standard daily dosage, e.g. 0.5mg. Again, this regimen is particularly adapted for compound A.

In a series of further specific or alternative embodiments, the present invention also provides:

- 1.1 The use of a S1P receptor modulator or agonist which induces a negative chronotropic effect in heart rate, e.g. compound A, or B, or a salt or prodrug thereof, preferably compound A, a salt or prodrug thereof, in the manufacture of a medication, whereby said medication is administered in such a way to a subject that the daily decrease in heart rate (e.g. the average daily heart rate) is approximatively of 2 beats/min or less.
- 1.2 The use of a S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, or B, or a salt or prodrug thereof, preferably compound A, a salt or prodrug thereof, in the manufacture of a medication, whereby said medication is administered in such a way to a subject that at the day the therapeutic dosage of said S1P receptor modulator or agonist is administered the decrease in heart rate (e.g. the average daily heart rate) is approximatively of 2 beats/min or less.
- 1.3 The use of a S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, or B, or a salt or prodrug thereof, preferably compound A, a salt or prodrug thereof, in the manufacture of a medication, whereby said medication is administered at a lower dosage than standard dosage, e.g. up to 10-fold less, e.g. 4-fold less, than the standard daily dosage, during the initial period, e.g. during the first 10 days of treatment or during the first week of treatment. Optionally the dosage is then increased stepwise up to the standard daily dosage, e.g. the therapeutic dosage, of said S1P receptor agonist.

During the initial period of treatment, e.g. the initial 10 days, e.g. 9 days, e.g. a the first week, of treatment, the daily dosage of the S1P receptor modulator or agonist is lower than the standard dosage, and is raised stepwise up to 6 times, e.g. three times, e.g. two times, up to the standard daily dosage of said S1P receptor modulator or agonist and

thereafter the treatment is continued with the standard daily dosage of said S1P receptor modulator or agonist.

- 1.4. The use of a S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, or B, or a salt or prodrug thereof, preferably compound A, a salt or prodrug thereof, in the manufacture of a medication, whereby said medication is administered in such a way that during the initial period of treatment, e.g. the initial 10 days of treatment, e.g. the initial first week of treatment, the dosage of said S1P receptor modulator or agonist is 10; 5; and 2-3 fold less than the standard daily dosage, respectively, and thereafter the treatment is continued with the standard daily dosage of the S1P receptor modulator or agonist.
- 1.5 The use of a S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, or B, or a salt or prodrug thereof, preferably compound A, a salt or prodrug thereof, in the manufacture of a medication, whereby said medication is administered in such a way that during the initial period of treatment, e.g. the initial 10 days of treatment, e.g. the initial first week of treatment, the dosage of said S1P receptor modulator or agonist is 4; and 2 fold less than the standard daily dosage, respectively, and thereafter the treatment is continued with the standard daily dosage of the S1P receptor modulator or agonist.
- 1.6 The use of a S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, or B, or a salt or prodrug thereof, preferably compound A, a salt or prodrug thereof, in the manufacture of a medication, whereby said medication is administered in such a way that during the initial period of treatment, e.g. the initial 10 days of treatment, e.g. the initial first week of treatment, the dosage of said S1P receptor modulator or agonist increases from an initial dosage which is 10 fold less than the standard daily dosage to a dosage which is 1.5-3 or 2-3 fold less than the standard daily dosage, and thereafter the treatment is continued with the standard daily dosage of the S1P receptor modulator or agonist.
- 1.7. The use of a S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof, preferably compound A, or a salt or prodrug thereof, in the manufacture of a medication, whereby said medication is administered in such a way that during the initial 2 to 4 days of treatment the dosage of said S1P receptor modulator or agonist is not more than 1/10, or not more than 1/4, of the standard daily dose of the S1P receptor modulator or agonist.

- 14 -

- 1.8 The use of a S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof, preferably compound A, or a salt or prodrug thereof, in the manufacture of a medication, whereby said medication is administered in such a way that during the initial 2 to 4 days of treatment the dosage of said S1P receptor modulator or agonist is not more than 10% or not more than 25% of the standard daily dose of the S1P receptor modulator or agonist.
- 1.9 The use of an S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof, in the manufacture of a medication, whereby said medication is administered in such a way that during the initial 10 days, e.g. 9 days, of treatment the dosage of said S1P receptor modulator or agonist is lower than the standard daily dosage of said S1P receptor modulator or agonist and then the dosage is raised so that the standard daily dosage is administered after several dose increases, up to 10, e.g. up to 6, e.g. two or three dose increases, and thereafter the treatment is continued with the standard daily dosage of said S1P receptor agonist.
- 1.10 The use of a S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, or B, or a salt or prodrug thereof, preferably compound A, a salt or prodrug thereof, in the manufacture of a medication, whereby said medication is administered in such a way to a subject that the possible risk of AV block is limited or reduced to a level clinically not significant. Preferably the use is then as defined under 1.1 to 1.9.
- 1.11 The use of a S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, or B, or a salt or prodrug thereof, preferably compound A, a salt or prodrug thereof, in the manufacture of a medication, whereby said medication is administered in such a way to a subject that the sinus rhythm of the patient is normal. Preferably the use is then as defined under 1.1 to 1.9.
- 1.12 Use as defined under 1.1 to 1.11, wherein the initial period of treatment is of up to 10 days, e.g. up to 8 days, e.g. a week.
- 1.13 The use as defined under 1.1 to 1.12 wherein the medication is given to a patient who is at risk of heart failure.
- 1.14 The use as defined under 1.1 to 1.12 wherein the medication is given to a patient who is at risk of AV block.
- 1.15 The use as defined under 1.1 to 1.12 wherein the medication is given to a patient who experience symptoms including dizziness, fatigue, palpitations.

- 15 -

- 1.16 The use as defined under 1.1 to 1.12 wherein the medication is given to a patient with high grade atrio-ventricular blocks or sick sinus syndrome.
- 1.17 The use as defined under 1.1 to 1.12 wherein the medication is given to a patient with arrhythmias, e.g. requiring or under treatment with Class Ia (e.g. quinidine, procainamide) or Class III anti-arrhythmic drugs (e.g. amiodarone, sotalol).
- 1.18 The use as defined under 1.1 to 1.12 wherein the medication is given to a patient requiring or under beta-blocker therapy.
- 1.19 The use as defined under 1.1 to 1.18 wherein the medication is given to a patient , e.g. a patient suffering from multiple sclerosis, wherein the administration of said S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, or B, or a salt or prodrug thereof, preferably compound A, a salt or prodrug thereof, has been discontinued for more than 10 days, e.g. more than 12 days, e.g. more than 14 days.
- 1.20 The use of FTY720, a salt or prodrug thereof in the manufacture of a medication, whereby said medication is administered, after an initial regimen as hereinabove defined, at a daily dosage of about 1.25 mg, or about 0.5mg or less as herein above defined.
- 1.21 Use as defined in 1.1 to 1.20, for treating a chronic long term diseases, such as an autoimmune disease, e.g. multiple sclerosis, e.g. RRMS.
- 1.22 Use of FTY720 (Compound A), Compound B, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of autoimmune diseases, wherein, prior to commencing the administration of FTY720, Compound B, or a pharmaceutically acceptable salts thereof, at the standard daily dosage, the FTY720, Compound B, or a pharmaceutically acceptable salts thereof, is administered at a daily dosage which is lower than the standard daily dosage during an initial period of treatment as herein above defined (e.g. up to 10 days).
- 1.23 The use as defined in 1.22 wherein the standard daily dosage is about 0.5mg to about 1.25mg.
- 1.24 The use as defined in 1.23 wherein an initial daily dose of 0.125 mg is administered which is subsequently increased to 0.25 mg and then further increased to 0.5 mg during the initial period of treatment, and thereafter treatment is continued at the standard daily dosage, e.g. 1.25 mg.

- 16 -

- 1.25 The use as defined in 1.23 wherein an initial daily dose of 0.125 mg is administered which is subsequently increased to 0.25 mg during the initial period of treatment and thereafter treatment is continued with the standard daily dosage, e.g. 0.5 mg.

In a treatment method with a S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, B or a salt or prodrug thereof, the improvement is due to said S1P receptor modulator or agonist is administered in such a way that during the initial period of treatment, e.g. the initial 10 days, e.g. 9 days, e.g. first week, of treatment, the dosage is lower than the standard dosage, e.g. 10-fold less, e.g. 5-fold less, e.g. 4 fold-less, e.g. 2 to 3 fold-less, e.g. 2 fold-less, than the standard daily dosage, and is increased, optionally stepwise, up to the standard daily dosage. Thereafter the treatment is continued with the standard effective daily dosage.

Furthermore there is provided:

- 2.1 A method for treating a patient in need thereof such a method comprising administering a S1P receptor modulator or agonist which induces a negative chronotropic effect in heart rate, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof, comprising administering to the subject a S1P receptor modulator or agonist in such a way that at the day the therapeutic dosage is administered the decrease in heart rate (e.g. the average daily heart rate) is clinically not significant, preferably is limited to approximatively 2 beats/min or less.
- 2.2 A method as defined under 2.1 comprising administering to the subject sub-therapeutic doses of the S1P receptor agonist during the initial period of treatment.
- 2.3 A method for treating a chronic long term diseases as herein above defined, e.g. an autoimmune disease, e.g. multiple sclerosis, e.g. RRMS, in a subject in need thereof, comprising administering to the subject, a loading regimen of a S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof, at a daily dosage which is lower than the standard daily dosage.
- 2.4 A method for treating a chronic long term diseases as herein above defined, e.g. an autoimmune disease, e.g. multiple sclerosis, e.g. RRMS, in a subject in need thereof, comprising administering to the subject, a S1 P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof, at a daily dosage which is lower than the standard daily dosage and raising the daily dosage stepwise up to the standard daily dosage during the initial period of treatment, e.g. the first 10 days.
- 2.5 A method for treating a chronic long term diseases as herein above defined, e.g. an autoimmune disease, e.g. multiple sclerosis, e.g. RRMS, in a subject in need thereof, comprising administering to the subject, an initial regimen up to 10-fold less the

- 17 -

standard daily dosage, and thereafter the daily dosage of a S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof.

- 2.6 A method of ameliorating or preventing a negative chronotropic side effect associated with a treatment using an S1P modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof, of a subject suffering from an autoimmune disease, comprising administering to the subject in need thereof, said S1P receptor modulator or agonist at a daily dosage which is lower than the standard daily dosage during an initial treatment period and raising the daily dosage stepwise up to the standard daily dosage.
- 2.7 A method as defined under 2.1 to 2.6 whereby the initial period of treatment is of up to 10 days, e.g. up to 8 days, e.g. a week.
- 2.8 A method as defined under 2.1 to 2.6 wherein the initial treatment period is 6-14 days e.g. 7-10 days e.g. 7 days or less, as herein above described.
- 2.9 A method as defined under 2.1 or 2.8 for treating an autoimmune disease, e.g. multiple sclerosis.
- 2.10 The method as defined in 2.1 to 2.9, wherein the S1P receptor modulator or agonist, is FTY720 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, e.g. hydrochloride salt, or FTY720 phosphate, and is administered, after an initial regimen, at a daily dosage of about 1.25 mg, or about 0.5mg or less as herein above defined.
- 2.11 A method of treating a chronic long term diseases as herein above defined, e.g. an autoimmune disease, e.g. multiple sclerosis, e.g. RRMS, in a patient in need of such treatment, the method comprising initiating treatment with the S1P receptor modulator or agonist at a daily dosage which is lower than the standard daily therapeutic dosage during an initial period of treatment and thereafter commencing the administration of the S1P receptor modulator or agonist at the required standard daily therapeutic dosage.
- 2.12 A method of ameliorating or preventing a negative chronotropic side effect associated with a treatment of an autoimmune disease using an S1P modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof, the method comprising administering the S1P receptor modulator or agonist at a daily dosage which is lower than the standard daily dosage during an initial treatment period and raising the daily dosage, optionally stepwise, up to the standard daily dosage.
- 2.13 A method of treating a chronic long term diseases as herein above defined, e.g. an autoimmune disease, e.g. multiple sclerosis, e.g. RRMS, in a patient who is at risk of

- 18 -

heart failure, the method comprising administering the S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof.

- 2.14 A method of treating a chronic long term diseases as herein above defined, e.g. an autoimmune disease, e.g. multiple sclerosis, e.g. RRMS, in a patient who is at risk of AV block, with high grade atrio-ventricular blocks or sick sinus syndrome, the method comprising administering the S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof.
- 2.15 A method of treating a chronic long term diseases as herein above defined, e.g. an autoimmune disease, e.g. multiple sclerosis, e.g. RRMS, in a patient who experiences symptoms including dizziness, fatigue, palpitations, the method comprising administering the S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof.
- 2.16 A method of treating a chronic long term diseases as herein above defined, e.g. an autoimmune disease, e.g. multiple sclerosis, e.g. RRMS, in a patient with arrhythmias, e.g. requiring or under treatment with Class Ia (e.g. quinidine, procainamide) or Class III anti-arrhythmic drugs (e.g. amiodarone, sotalol); or in a patient requiring or under beta-blocker therapy, the method comprising administering the S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof.
- 2.17 A method of treating a chronic long term diseases as herein above defined, e.g. an autoimmune disease, e.g. multiple sclerosis, e.g. RRMS, while limiting the occurrence of symptoms including dizziness, fatigue, heart palpitations, the method comprising administering the S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof.
- 2.18 A method as defined in 2.11 or 2.17 wherein the S1P receptor modulator or agonist is selected from Compound A (FTY720), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and FTY720 Phosphate (Compound B), or pharmaceutically acceptable salts thereof.

In yet another embodiment of the invention, there is provided

- 3.0 A S1P receptor modulator or agonist for use in the treatment of a chronic long term diseases as herein above defined, e.g. an autoimmune disease, e.g. multiple sclerosis, e.g. RRMS, wherein, prior to commencing the administration of the S1P receptor modulator or agonist at the standard daily therapeutic dosage, said S1P receptor

modulator or agonist is administered at a daily dosage which is lower than the standard daily therapeutic dosage during an initial period of treatment.

- 4.0 A kit containing daily units of medication of an S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof, of varying daily dosage, whereby said doses are lower than the standard daily dosage.
- 4.1 A kit comprising units of medication of a S1P receptor modulator or agonist as defined herein for administration according to the dosage regimen defined herein, whereby one or more low-dose units of a dose strength below the standard daily dose of the S1P receptor agonist are provided for the initial period of treatment as herein above defined, e.g. the first week of treatment.
- 4.2 A kit containing units of medication of an S1P receptor modulator or agonist as defined herein of varying daily dosage, whereby said kit contains a) at least one of the following : about 1/10, about 1/8, about 1/5, about 1/4, about 1/3, about 1/2.5, about 1/2, about 1/1.5, of the standard dose of the S1P receptor modulator or agonist, respectively, and b) optionally units for the standard daily dosage of the S1P receptor modulator or agonist.

In an embodiment, the kit may comprise just one low dose unit of medication at a dosage strength corresponding to an initial dosage of the S1P receptor modulator or agonist. A patient may then take one unit of the low dose medication for a specified number of days and then, optionally, two or more units per day on subsequent days until therapy is commenced with a unit of medication that comprises the standard daily dose of the S1P receptor agonist.

In an alternative embodiment, the kit may comprise a number of low-dose units of medication with a range of dosage strengths so that the patient can be administered one dosage unit per day, but the amount of S1P receptor modulator or agonist administered can be titrated upwards until therapy commences at the standard daily dosage.

For example, the daily units of said S1P receptor modulator or agonist may be of about 1/10, about 1/5 and about 1/2.5; or about 1/5 and about 1/2.5, of the standard dose of said S1P receptor modulator or agonist, respectively.

In another embodiment, the daily units of said S1P receptor modulator or agonist may be of about 1/8, about 1/4 and about 1/2; or about 1/4 and about 1/2, of the standard dose of said S1P receptor modulator or agonist, respectively.

- 20 -

The kit may further comprise units for the standard daily dosage of the S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof.

The kit may also contain instructions for use.

In yet another embodiment of the invention, there is provided

- 5.1 A method for treating a chronic long term diseases as herein above defined, e.g. an autoimmune disease, e.g. multiple sclerosis, e.g. RRMS, , or a method for treating an autoimmune disease in a subject in need thereof in a subject in need thereof, comprising administering to the subject, a daily dosage of FTY720 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, e.g. of about 1.25 mg, or about 0,5mg or less as herein above defined.
- 5.2. The method as defined in 5.1, wherein the disease is multiple sclerosis, e.g. RRMS.
- 5.3. The method as defined in 5.1, wherein the autoimmune disease is multiple sclerosis.
- 6.1 A method for assessing the need or suitability of a patient for a treatment regimen as described above (e.g. in any of the specified aspects or embodiments of the invention), comprising the steps of:
 - (i) determining whether the patient to be treated with an S1P receptor modulator or agonist is in a category for which the use of a treatment regimen as described above may be beneficial; and
 - (ii) if the patient falls within this category, treating the patient using a treatment regimen as described above.
- 6.2 The method as defined in 6.1 wherein the patient may be in the above category if he or she suffers from or is susceptible to heart failure, arrhythmias, high grade atrio-ventricular blocks or sick sinus syndrome or has a history of syncopal episodes; or is undergoing beta blocker or anti-arrhythmic treatment, e.g. is under treatment with anti-arrhythmic drugs; or has undergone an interruption or treatment holiday in the maintenance dosage regime e.g. a holiday of greater than 4 days, greater than 6, 8, 10, 12 or 14 days.

The regimen of S1P receptor modulator or agonist which is administered to the subject according to the invention may be given either during at the beginning of the disease therapy, e.g. during the initial 10 days, or after an interruption of S1P receptor modulator or

agonist therapy, for example an interruption of more than 10 days, more than 12 days, e.g. more than 14 days.

In a further aspect, the present invention relates to a daily dosage of the S1P receptor modulator or agonist, e.g. compound A (or B), or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt, e.g. a hydrochloride salt, thereof, is selected from any one of the following: about 1.25 mg or less, e.g. is from about 1.25 mg to about 0.01 mg, e.g. is 1.25 mg, e.g. 1.20 mg, e.g. 1.15 mg, e.g. 1.10 mg, e.g. 1.05 mg, e.g. 1.00 mg, e.g. 0.95 mg, e.g. 0.90 mg, e.g. 0.85 mg, e.g. 0.80 mg, e.g. 0.75 mg, e.g. 0.70 mg, e.g. 0.65 mg, e.g. 0.60 mg, e.g. 0.55 mg, e.g. 0.50 mg, e.g. 0.45 mg, e.g. 0.40 mg, e.g. 0.35 mg, e.g. 0.30 mg, e.g. 0.25 mg, e.g. 0.20 mg, e.g. 0.15 mg, e.g. 0.125 mg, e.g. 0.12 mg, e.g. 0.115 mg, e.g. 0.11 mg, e.g. 0.105 mg, e.g. 0.1 mg, e.g. 0.055 mg, e.g. 0.05 mg, e.g. 0.045 mg, e.g. 0.04 mg, e.g. 0.035 mg, e.g. 0.03 mg, e.g. 0.025 mg, e.g. 0.02 mg, e.g. 0.01 mg.

Preferably the daily dosage of the compound, e.g. FTY720 or FTY720 phosphate, is 0.5 mg.

The present invention therefore includes, in a further aspect, the above mentioned daily dosages of FTY720, FTY720 phosphate or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt, e.g. a hydrochloride salt, thereof. In particular, the invention relates to the above mentioned daily dosages of FTY720 phosphate or the hydrochloride salt of FTY720.

In a specific embodiment the daily dosage of FTY720, FTY720 phosphate or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt, e.g. a hydrochloride salt, is about 0.5 mg, or about 0.25 mg, or about 0.125 mg, or about 0.1 mg. In another embodiment the daily dosage of FTY720 phosphate or the hydrochloride salt of FTY720 is about 0.5 mg, or about 0.25 mg, or about 0.125 mg, or about 0.1 mg.

The utility of an S1P receptor modulator or agonist dosage regimen in treating diseases and conditions as hereinabove specified may be demonstrated in standard animal or clinical tests, e.g. in accordance with the methods described hereinafter.

Brief description of the Figure:

Figure 1 shows the mean ($\pm$ standard error) daily average heart rate on days 1 to 9 for the treatment regimen groups described in the Example below. The x-axis shows the study days and the Y-axis shows the mean ($\pm$ SE) daily average heart rate (beats per minute (BPM)).

Example:

A single-center, double-blind, placebo-controlled, dose titration, once-daily, multiple-oral-dose clinical study in healthy subjects was conducted to evaluate the effect of a dosage regimen of FTY720 according to the present invention.

A total of 36 subjects were randomly assigned to one of the three groups.

Each subject participated in a screening period of maximal 21 days, a baseline period (Day -1), a 9-day dose-administration period, and clinical study completion assessments on Day 10. Subjects were assigned to one of the three groups (dose titration regimen group, placebo control group, or active control group) and received the once daily dose in a double-blinded manner (Table 1).

In the dose titration group, increasing once daily doses of Compound A (FTY720), starting at 0.125 mg o.d. and ending at the maximal therapeutic dose of 1.25 mg o.d. were administered on days 1 to 9 of the study according to the schedule shown in Table 1 below. The placebo control group received placebo through out the duration of the study and the active control group received a once daily dose of 1.25 mg of FTY720 on days 1 to 9.

Table 1

Study group / Number of subjects	Baseline	Administration period								
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9
Dose titration regimen group / N = 15	Placebo	0.125 mg	0.125 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.25 mg	0.5 mg	0.5 mg	1.25 mg	1.25 mg
Placebo control group / N = 9	Placebo	Placebo, once daily over 9 days								
Active control group / N = 12	Placebo	1.25 mg, once daily over 9 days								

On Day -1 (baseline), subjects will undergo baseline assessments including 24 hour holter monitoring and telemetry assessments.

- 23 -

Pharmacodynamic and safety assessments are performed up to 24 hours post last dose. Heart rate is monitored via telemetry on Day -1 through Day 10, 24 hour after the last dosing. Heart rhythm is assessed via 24hr continuous holter monitoring on Day -1, Day 1, and Day 9. For each dosing for each subject, the drug is administered as closely as practically possible to the time administered on Day -1. Safety assessments includes physical examinations, vital signs and body measurements, 12-lead ECG evaluations, standard clinical laboratory evaluations hematology, blood chemistry, urinalysis, adverse event and serious adverse event monitoring. Systolic and diastolic blood pressure and pulse are measured after the subject has rested quietly in the sitting position for at least 3 minutes. Blood pressure is measured at the same arm on each occasion. Standard 12-lead ECGs are recorded at Screening, baseline, 4 hours post-dose on Day 1 and Day 8, and at Study Completion. The variables recorded are: date and time of ECG, heart rate, PR interval, QT interval (uncorrected), QTcB, QRS duration. The overall interpretation is collected with a Yes/No statement to confirm if any clinically relevant abnormalities are present, which needs to be specified further.

Subjects remain on continuous telemetry, starting before breakfast on Day -1 and proceeding throughout the administration period up to Day 10 (24 hour after the last dose). Over this ten day duration of continuous heart rate collection for each subject, one heart rate value is obtained every minute ('minute unit heart rate'), representing the average heart rate value over that minute. The heart rate database for each subject contains approximately 14,400 data points (10 days x 24 hr x 60 min).

24-hour continuous Holter-ECG data are captured via a digital Holter monitor (12-lead, on Days -1, 1, 6, and 8), and transferred for interpretation and reporting. Holter monitoring starts approximately at 7:00 and the time of dose administration is regarded as the time "0 hours". Holter "cuts" are derived from the dataset at 1 hour intervals starting from Day -1 and continuing for 24 hours or the end of the cleaned Holter monitoring dataset.

Cardiac conduction intervals: arrhythmia monitoring includes the frequency and duration of sinus pauses (>2 sec and > 3 sec) and atrio-ventricular blocks. Frequency and duration of atrial and ventricular ectopy and sinus rhythm are also recorded.

The daily chronotropic effect is defined as the percent decrease in HR_{min} (minimum heart rate) between two consecutive days. It is calculated on days 1 to 9.

Results:

- 24 -

The results are shown in Figure 1. In the placebo group, daily average heart rate varies by approximately 5 BPM (beats per min) over the course of the study with a trend for heart rate to increase approximately 3-4 BPM from Day -1 to Day 2. The FTY720 1.25 mg treatment group manifests a significant decrease in heart rate of approximately 8 BPM from Day -1 to Day 1 and an additional decrease in heart rate approximately 3 BPM from Day 1 to Day 2. The FTY720 titration group manifests a gradual decrease in heart rate of approximately 1-2 BPM per day over the course of eight day course of the dose titration. The initiation of the 1.25 mg FTY720 on Day 8 does not result in dip in heart rate compared to the preceding days.

These results indicate that the use of a dose titration regimen according to the invention attenuates the negative chronotropic effect seen on Day 1 of FTY720 treatment initiation. Furthermore multiple analyses have been conducted to compare minimum heart rates between the two FTY720 treatment group. These analysis show that the FTY720 dose titration regimen provides improved daily minimum heart rates during the course of the study.

CLAIMS

1. Use of a S1P receptor modulator or agonist in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a long chronic disease in a patient whereby said medicament is administered in such a way to a subject that the daily decrease in heart rate is approximatively of 2 beats/min or less.
2. Use of a S1P receptor modulator or agonist in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a long chronic disease , wherein, prior to commencing the administration of the S1P receptor modulator or agonist at the standard daily therapeutic dosage, said S1P receptor modulator or agonist is administered at a daily dosage which is lower than the standard daily therapeutic dosage during an initial period of treatment.
3. The use according to claim 1 or 2, comprising increasing, optionally stepwise, the administered dosage during the initial period of treatment up to the standard daily dosage of said S1P receptor modulator or agonist.
4. The use according to any preceding claim wherein the daily dosage during the initial period of treatment is up to 10 fold less than the standard daily dosage.
5. The use according to any preceding claim, wherein the initial period of treatment is selected from the group consisting of: 4 to 12 days, 5 to 14 days, up to 10 days, 7 to 10 days, 9 days, 8 days, 7 days, 6 days, 5 days or 4 days.
6. Use of a S1P receptor modulator or agonist in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a long chronic disease, e.g. according to claim 1 to 5, in a patient at risk of cardiac side effects or heart failure.
7. Use of a S1P receptor modulator or agonist in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a long chronic disease, e.g. according to claim 1 to 5, while limiting, reducing or preventing the occurrence of symptoms including dizziness, fatigue and heart palpitations,
8. A method of treating a long chronic disease in a patient in need of such treatment, the method comprising initiating treatment with the S1P receptor modulator or agonist at a daily

- 26 -

dosage which is lower than the standard daily therapeutic dosage during an initial period of treatment and thereafter commencing the administration of the S1P receptor modulator or agonist at the required standard daily therapeutic dosage.

9. A method of ameliorating, preventing or limiting a negative chronotropic side effect associated with a treatment of an autoimmune disease using an S1P modulator or agonist, e.g. compound A, B, or a salt or prodrug thereof, the method comprising administering the S1P receptor modulator or agonist at a daily dosage which is lower than the standard daily dosage during an initial treatment period and raising the daily dosage, optionally stepwise, up to the standard daily dosage.

10. Use or method according to any preceding claim wherein the S1P receptor modulator or agonist is selected from Compound A (FTY720), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and Compound B (FTY720 Phosphate), or pharmaceutically acceptable salts thereof.

11. A kit comprising units of medication of a S1P1 receptor modulator or agonist for administration according to the dosage regimen defined in any one of claims 1 to 7 wherein one or more low-dose units of a dose strength below the standard daily dose of the S1P receptor agonist are provided for the initial period of treatment.

12. A kit containing daily units of medication of an S1P receptor modulator or agonist of varying daily dosage, whereby the daily dosage of S1P receptor modulator or agonist is about 1/5 and about 1/2.5; or about 1/4 and about 1/2, of the standard dose of the S1P receptor modulator or agonist, respectively, and optionally units for the standard daily dosage of the S1P receptor modulator or agonist.

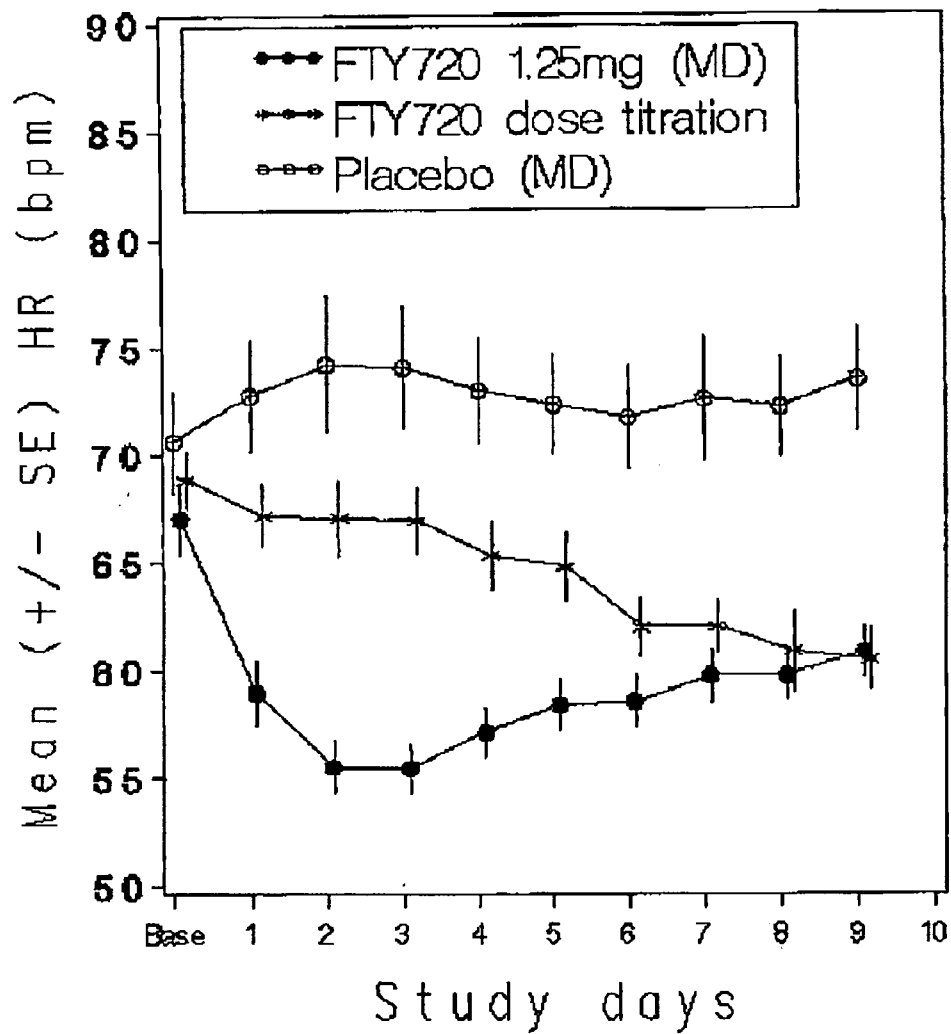
13. A kit containing daily units of medication of an S1P receptor modulator or agonist of varying daily dosage, whereby said kit contains a) at least one of the following : about 1/10, about 1/8, about 1/5, about 1/4, about 1/3, about 1/2.5, about 1/2, about 1/1.5, of the standard dose of the S1P receptor modulator or agonist, respectively, and b) optionally units for the standard daily dosage of the S1P receptor modulator or agonist .

- 27 -

14. Use, method of kit according to any preceding claim wherein the disease is multiple sclerosis.
15. Use, method of kit according to any preceding claim wherein the S1P receptor modulator or agonist is selected from Compound A, a salt thereof, and Compound B.

Figure 1

Endpoint = Absolute daily average HR



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/068888

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/137 A61P37/00 A61P37/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Oral fingolimod (FTY720), 0.5 or 1.25 mg, for 14 days has no effect on cardiac function: "World Congresson Treatment and Research on Multiple Sclerosis"; "Abst P507" In: SCHMOULDER R., ET AL.: "Multiple Sclerosis" 17 September 2008 (2008-09-17), Sage , London , XP009127649 vol. 14, , page S177 the whole document ----- -/--	2,4-5,7, 9-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 March 2010

Date of mailing of the international search report

23/03/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ansaldo, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/068888

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BUDDE K ET AL: "First human trial of FTY720, a novel immunomodulator, in stable renal transplant patients" JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, WILLIAMS AND WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 13, no. 4, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 1073-1083, XP003016978 ISSN: 1046-6673 abstract page 1075, right-hand column, paragraph 3	2,4-5,7, 9-15
X	KOYRAKH LEV ET AL: "The heart rate decrease caused by acute FTY720 administration is mediated by the G protein-gated potassium channel I." March 2005 (2005-03), AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION AND THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANT SURGEONS MAR 2005, VOL. 5, NR. 3, PAGE(S) 529 - 536 , XP002562406 ISSN: 1600-6135 abstract page 534, right-hand column, paragraph 1-2; figure 5	2,4-5,7, 9-15
X	WO 2006/058316 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; KOVARIK JOHN M [CH]; APPE) 1 June 2006 (2006-06-01) paragraphs [0113], [0115], [0117], [0128], [0134]	1-15
X,P	WO 2009/048993 A2 (NOVARTIS AG [CH]; RUEGGER COLLEEN [US]; AMBUEHL MICHAEL [CH]) 16 April 2009 (2009-04-16) claims 4,8-11	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/068888

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006058316	A1	01-06-2006	
		AU 2005309378 A1	01-06-2006
		BR PI0518674 A2	02-12-2008
		CA 2589265 A1	01-06-2006
		CN 101068536 A	07-11-2007
		EP 1819326 A1	22-08-2007
		JP 2008521827 T	26-06-2008
		KR 20070085465 A	27-08-2007
		SG 158096 A1	29-01-2010
		US 2009275553 A1	05-11-2009
		ZA 200703328 A	27-08-2008
WO 2009048993	A2	16-04-2009	
		PE 07992009 A1	20-07-2009

RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN PARA UN AGONISTA DE LOS RECEPTORES DE S1P

La presente invención se refiere a un régimen de dosificación
5 de un modulador o agonista de los receptores de S1P. De una
manera más específica, la presente invención se refiere a un
régimen de dosificación para el tratamiento de los pacientes que
sufran de enfermedades o trastornos autoinmunes, tales como, por
ejemplo, esclerosis múltiple, con un modulador o agonista de los
10 receptores de S1P.

Los moduladores o agonistas de los receptores de S1P son
compuestos que señalizan como agonistas en uno o más receptores
de esfingosina-1-fosfato, por ejemplo, S1P1 a S1P8. El enlace de un
agonista con un receptor de S1P, por ejemplo, puede dar como
15 resultado la disociación de las proteínas-G heterotriméricas
intracelulares en G α -GTP y G $\beta\gamma$ -GTP, y/o el aumento de la
fosforilación del receptor ocupado por el agonista, y/o la activación
de las sendas de señalización/cinasas corriente abajo.

Los moduladores o agonistas de los receptores de S1P son
20 compuestos terapéuticos útiles para el tratamiento de diversas
condiciones en mamíferos, en especial en seres humanos. Por
ejemplo, se ha demostrado la eficacia de los moduladores o
agonistas de los receptores de S1P en la prevención de rechazo de
trasplante en los modelos de rata (piel, corazón, hígado, intestino
25 delgado), de perro (riñón), y de mono (riñón). Además, debido a su

potencia inmunomoduladora, los moduladores o agonistas de los receptores de S1P son también útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. En particular, se ha demostrado la eficacia del agonista de los receptores de S1P, FTY720, en el tratamiento de esclerosis múltiple en los seres humanos (como se describe, por ejemplo, en “FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis”. Mehling M, Brinkmann V, Antel J, Bar-Or A, Goebels N, Vedrine C, Kristofic C, Kuhle J, Lindberg RL, Kappos L. *Neurology*. Octubre 14, 2008; 71(16): 1261-7; y “Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis”. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G, Radue EW; FTY720 D2201 Study Group. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11): 1124-40.).

La esclerosis múltiple es la causa principal de incapacidad neurológica en los adultos jóvenes, y el trastorno desmielinizante más común del sistema nervioso central. Las terapias actualmente disponibles, tales como interferón- β y acetato de glatirámico, solamente tienen una eficacia modesta y, por consiguiente, demuestran sólo efectos marginales sobre el progreso de la enfermedad. Adicionalmente, estos agentes biológicos se administran parenteralmente y están asociados con algunos efectos adversos, tales como, por ejemplo, reacciones localizadas en el sitio de la inyección, y síntomas piréticos. Por consiguiente, existe una fuerte necesidad médica de un tratamiento oral efectivo para esclerosis múltiple.

Los moduladores o agonistas de los receptores de S1P pueden producir un efecto cronotrópico negativo, es decir, pueden reducir el ritmo cardíaco, como se describe, por ejemplo, en “FTY720: Placebo-Controlled Study of the Effect on Cardiac Rate and Rhythm in Healthy Subjects”, Robert Schmourder, Denise Serra, Yibin Wang, John M. Kovarik, John DiMarco, Thomas L. Hunt y Marie-Claude Bastien. J. Clin. Pharmacol. 2006; 46; 895. La administración de 1.25 miligramos de FTY720 puede inducir una disminución en la frecuencia cardíaca de aproximadamente 8 latidos/minuto (BPM).

Como una consecuencia de este efecto secundario, la terapia con modulador o agonista de S1P puede tener que iniciarse bajo una estrecha supervisión médica con el objeto de verificar que el ritmo cardíaco se mantenga en un nivel aceptable. Esto puede involucrar la hospitalización de los pacientes, lo cual hace que el tratamiento sea más costoso y complicado.

Por consiguiente, existe una necesidad de reducir el efecto secundario cronotrópico negativo que se puede generar mediante la administración de los moduladores o agonistas de los receptores de S1P, mientras que se mantenga la capacidad para administrar una dosificación adecuada con el objeto de tratar o prevenir las enfermedades para las cuales se administre el compuesto. Además, existe una necesidad de mejorar el cumplimiento del paciente.

Breve Descripción de la Invención

De una manera sorprendente, se ha encontrado que, mediante

la administración del modulador o agonista de los receptores de S1P de acuerdo con un régimen de dosificación específico, es posible reducir los efectos secundarios que pueden estar asociados con la administración de estos compuestos. Por ejemplo, la administración de un agonista o modulador de los receptores de S1P de acuerdo con el régimen de dosificación específico de la presente invención, puede reducir de una manera significativa, o inclusive puede eliminar completamente el efecto secundario cronotrópico negativo. En particular puede evitar una caída abrupta en el frecuencia cardíaca.

La administración de un agonista o modulador de los receptores de S1P de acuerdo con el régimen de dosificación específico de la presente invención, también puede reducir de una manera significativa, o inclusive puede eliminar completamente los riesgos de que los pacientes que tomen el agonista o modulador de los receptores de S1P sufran de bloqueos atrio-ventriculares (AV) o pausa del corazón.

Adicionalmente, el régimen de dosificación específico de la presente invención permite administrar un agonista o modulador de los receptores de S1P a las categorías de pacientes para los que la proporción de riesgo/beneficio pueda ser de otra manera menos favorable. Estos pacientes son, por ejemplo, los pacientes susceptibles a, o que sufren de, insuficiencia cardíaca o arritmias, los pacientes con un alto grado de bloqueos atrio-ventriculares o con síndrome del seno enfermo, los pacientes con una historia de episodios de síncope, o los pacientes bajo tratamiento con

bloqueadores beta o anti-arrítmico, tales como los pacientes que toman fármacos anti-arrítmicos; o los pacientes que se han sometido a una interrupción o descanso del tratamiento en el régimen de dosificación de mantenimiento, por ejemplo, un descanso de más de 4 días, de más de 6, 8, 10, 12 ó 14 días.

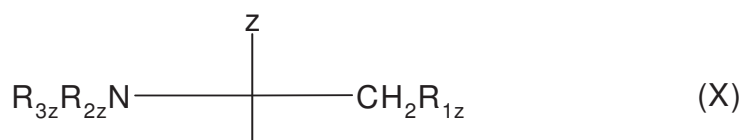
El régimen de dosificación de la presente invención es un régimen para el inicio de la terapia con el modulador o agonista de los receptores de S1P, que hace posible que se alcance el intervalo de dosificación terapéutica diaria convencional del receptor de S1P con efectos cronotrópicos negativos mínimos y/o los efectos de bloqueo atrio-ventricular posiblemente asociados con la terapia con el modulador de los receptores de S1P.

Moduladores o Agonistas de los Receptores de S1P

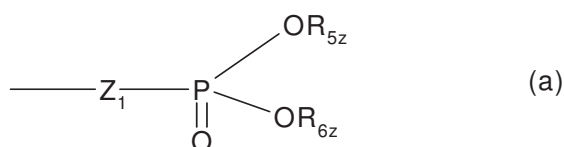
Los agonistas o moduladores de los receptores de S1P son, por ejemplo, los compuestos que, en adición a sus propiedades de enlace de S1P, también tienen propiedades de aceleración de la redirección de los linfocitos. Por ejemplo, los compuestos pueden provocar linfopenia resultante de una re-distribución de los linfocitos desde la circulación hasta el tejido linfático secundario, la cual es de preferencia reversible, sin provocar una inmunosupresión generalizada. De una manera adecuada, se secuestran las células puras, y se estimulan las células-T CD4 y CD8 y las células-B de la sangre para migrar hacia los ganglios linfáticos (LN) y los parches de Peyer (PP).

Los moduladores o agonistas de los receptores de S1P son típicamente análogos de esfingosina, tales como derivados de 2-amino- propan-1,3-diol o de 2-amino-propanol 2-sustituídos.

En una modalidad de la invención, el modulador o agonista de los receptores de S1P es un compuesto que comprende un grupo de la fórmula X:



en donde Z es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido por OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo, y fenilo sustituido por OH, o $\text{CH}_2\text{-R}_{4z}$, en donde R_{4z} es OH, aciloxilo, o un residuo de la Fórmula (a):



en donde Z_1 es un enlace directo u O, de preferencia O;

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

R_{1z} es OH, aciloxilo, o un residuo de la Fórmula (a); y cada uno de R_{2z} y R_{3z} es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos

de carbono, o acilo.

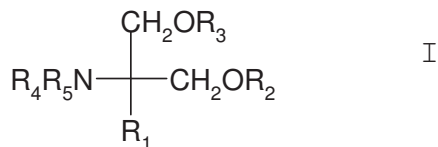
El grupo de la Fórmula X es un grupo funcional que está unido como un grupo terminal a una fracción que puede ser hidrofílica o lipofílica, y puede comprender uno o más residuos alifáticos, alicíclicos, aromáticos, y/o heterocíclicos. La molécula resultante funciona como un modulador/agonista en uno o más receptores de esfingosina-1-fosfato.

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

Los ejemplos de los agonistas o moduladores de los receptores de S1P apropiados son, por ejemplo:

(i) Los compuestos como se dan a conocer en la Patente Europea Número EP627406A1, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I:

15



en donde R₁ es una cadena (de 12 a 22 átomos de carbono) recta o ramificada,

20

- que puede tener en la cadena, un enlace o un heteroátomo seleccionados a partir de un doble enlace, un triple enlace, O, S, NR₆, en donde R₆ es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, acilo, o (alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo, y carbonilo, y/o

25

- que puede tener un sustituyente de alcoxilo de 1 a

10 - un fenil-alquilo, en donde el alquilo es una cadena de carbono (de 6 a 20 átomos de carbono) recta o ramificada; o

15 - una cadena de carbono (de 6 a 20 átomos de carbono) recta o ramificada, opcionalmente sustituida por halógeno,

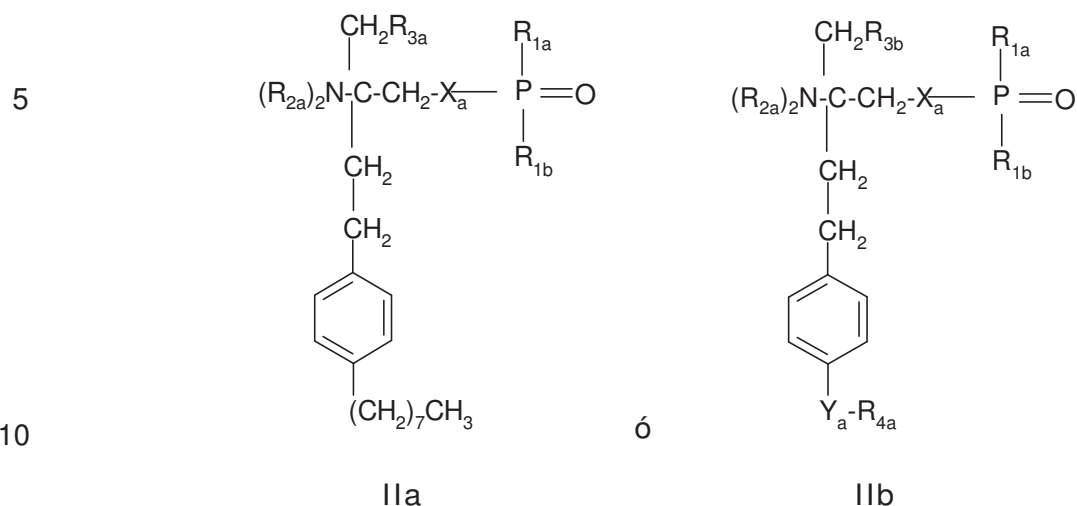
- una cadena de alcóxido (de 6 a 20 átomos de carbono) recta o ramificada, opcionalmente sustituida por halógeno,

- un alqueniloxilo (de 6 a 20 átomos de carbono) de cadena recta o ramificada,

- fenil-alcoxilo de 1 a 14 átomos de carbono, halofenil-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenil-alcoxilo de 1 a 14 átomos de carbono-alquilo de 1 a 14 átomos de carbono, fenoxi-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o fenoxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

- cicloalquilalquilo sustituido por alquilo de 6 a 20 átomos de carbono,
- heteroarilalquilo sustituido por alquilo de 6 a 20 átomos de carbono,
- 5 - alquilo heterocíclico de 6 a 20 átomos de carbono, o
- alquilo heterocíclico sustituido por alquilo de 2 a 20 átomos de carbono,
- y en donde la fracción de alquilo puede tener:
- 10 - en la cadena de carbono, un enlace o un heteroátomo seleccionado a partir de un doble enlace, un triple enlace, O, S, sulfinilo, sulfonilo, ó NR_6 , en donde R_6 es como se define anteriormente, y
- como un sustituyente, alcoxilo de 1 a 4 átomos de
- 15 carbono, alqueniloxilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinioloxilo de 2 a 4 átomos de carbono, aril-alquiloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, acilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, acilamino, (alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo, (alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonil-
- 20 amino, aciloxilo, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-carbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxilo, o carboxilo, y
- cada uno de R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o acilo,
- o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de los
- 25 mismos.

(ii) Los compuestos como se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO02/18395, por ejemplo, un compuesto de la fórmula IIa o IIb:



en donde X_a es O, S, NR_{1s} , o un grupo $-(\text{CH}_2)_{n_a}-$, cuyo grupo está insustituido o sustituido por 1 a 4 halógenos; n_a es 1 ó 2, R_{1s} es H o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), cuyo alquilo está insustituido o sustituido por halógeno; R_{1a} es H, OH, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), u O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el alquilo está insustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos; R_1 es H, OH, o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el alquilo está insustituido o sustituido por halógeno; cada R_{2a} se selecciona independientemente a partir de H o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), cuyo alquilo está insustituido o sustituido por halógeno; R_{3a} es H, OH, halógeno, u O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el alquilo está insustituido o sustituido por halógeno; y R_3 es H, OH, halógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el alquilo está insustituido o sustituido por hidroxilo, u O-alquilo (de

15

20

25

1 a 4 átomos de carbono), en donde el alquilo está insustituido o sustituido por halógeno; Y_a es $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-C(=NOH)-$, O, ó S, y R_{4b} es alquilo (de 4 a 14 átomos de carbono), o alquenilo (de 4 a 14 átomos de carbono);

5 o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de los mismos.

 Cuando los compuestos de las fórmulas I o IIa o IIb tienen uno o más centros asimétricos en la molécula, se debe entender que la presente invención abarca los diferentes isómeros ópticos, así como
10 los racematos, diaestereoisómeros, y mezclas de los mismos. Los compuestos de la fórmula IIa o IIb, cuando el átomo de carbono que lleva el grupo amino es asimétrico, tienen de preferencia la configuración R en este átomo de carbono.

 Los compuestos de las fórmulas I, IIa o IIb pueden existir en
15 forma libre o de sal. Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas I, IIa o IIb incluyen las sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato y sulfato, las sales con ácidos orgánicos, tales como las sales de acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metan-
20 sulfonato, y bencen-sulfonato, o, cuando sea apropiado, las sales con metales, tales como sodio, potasio, calcio y aluminio, las sales con aminas, tales como trietil-amina, y las sales con aminoácidos dibásicos, tales como lisina. Los compuestos y las sales de la combinación de la presente invención abarcan las formas de hidrato
25 y solvato.

En las definiciones anteriores:

- acilo puede ser un residuo de $R_y\text{-CO-}$, en donde R_y es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo, o fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 5 • a menos que se informe de otra manera, alquilo, alcoxilo, alquenilo, o alquinilo, pueden ser de cadena recta o ramificada;
- arilo puede ser fenilo o naftilo, de preferencia fenilo;
- "grupo heterocíclico" representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de S, O y N. Los ejemplos de estos grupos heterocíclicos incluyen los grupos heteroarilo indicados anteriormente, y los compuestos heterocíclicos correspondientes a los grupos heteroarilo parcial o completamente hidrogenados, por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 10 tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo o pirazolidinilo. Los grupos heterocíclicos preferidos son los grupos heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y el grupo 15 heterocíclico más preferido es un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperidinilo.

25 Cuando la cadena de carbono como R_1 está sustituida en los compuestos de la fórmula I, está de preferencia sustituida por halógeno, nitro, amino, hidroxilo o carboxilo. Cuando la cadena de

carbono está interrumpida por un fenileno opcionalmente sustituido, la cadena de carbono de preferencia está insustituida. Cuando la fracción de fenileno está sustituida, de preferencia está sustituida por halógeno, nitro, amino, metoxilo, hidroxilo, o carboxilo.

5 Los compuestos preferidos de la Fórmula I son aquéllos en donde R_1 es alquilo de 13 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por nitro, halógeno, amino, hidroxilo, o carboxilo, y más preferiblemente aquéllos en donde R_1 es fenilalquilo sustituido por una cadena de alquilo de 6 a 14 átomos de carbono, opcionalmente
10 sustituida por halógeno, y la fracción de alquilo es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo. De una manera más preferible, R_1 es fenil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido sobre el fenilo por una cadena de alquilo de 6 a 14 átomos de carbono recta o ramificada, de preferencia recta. La
15 cadena de alquilo de 6 a 14 átomos de carbono puede estar en *orto*, *meta*, o *para*, de preferencia en *para*.

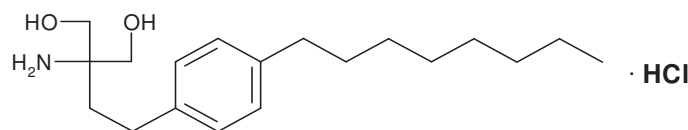
De una manera preferible, cada uno de R_2 a R_5 es H.

Un compuesto preferido de la fórmula I es el 2-amino-2-tetradecil-1,3-propanodiol.

20 Un agonista del receptor de S1P preferido particular de la fórmula I es el FTY720, es decir, el 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable (referido posteriormente en la presente como el compuesto A), o un pro-fármaco del mismo.

25 En una modalidad de la invención, el agonista de la fórmula I

es clorhidrato de FTY720, como se muestra en seguida:



5 Un compuesto preferido de la fórmula IIa es el fosfato de FTY720 (compuesto B) (R_{2a} es H, R_{3a} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH).

10 Un compuesto preferido de la fórmula IIb es el compuesto C-fosfato (R_{2a} es H, R_{3b} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH, Y_a es O, y R_{4a} es heptilo).

15 En una modalidad adicional de la invención, un agonista o modulador de los receptores de S1P para utilizarse en el régimen de dosificación de la invención también puede ser selectivo para el receptor S1P₁. Por ejemplo, un compuesto que posee selectividad para el receptor S1P₁ sobre el receptor S1P₃ de cuando menos 20 veces, por ejemplo, 100, 500, 1000 ó 2000 veces, como se mide por la proporción de la EC₅₀ para el receptor S1P₁ a la EC₅₀ para el receptor S1P₃ como se mide mediante un ensayo de enlace de ³⁵S-GTPγS, y en donde el compuesto mencionado tiene una EC₅₀ para enlazarse al receptor S1P₁ de 100 nM o menos, como se evalúa mediante el ensayo de enlace de ³⁵S-GTPγS.

20 El ensayo de enlace de ³⁵S-GTPγS se describe en la Publicación Internacional Número WO03/097028, y se hace mediante el siguiente protocolo:

25 Los experimentos de enlace de GTPγS se llevan a cabo como

es descrito por DS. Im y colaboradores, Mol. Pharmacol. 2000; 57: 753. El enlace de GTPγS mediado por el ligando con las proteínas-G, se mide en regulador de enlace de GTP (en mM: HEPES 50, NaCl 100, MgCl₂ 10, pH de 7.5) utilizando 25 microgramos de una
5 preparación de membrana a partir de células HEK293 transitoriamente transfectadas. Se agrega el ligando a las membranas en la presencia de GDP 10 μM y [³⁵S]GTPγS 0.1 nM (1200 Ci/milimol), y se incuban a 30°C durante 30 minutos. La GTPγS enlazada se separa de la no enlazada utilizando el
10 cosechador Brandel (Gaithersburg, MD), y se cuenta con un contador de centelleo de líquidos.

Régimen de Dosificación

Como se menciona anteriormente, la presente invención
15 proporciona un régimen de dosificación novedoso, el cual se adapta para minimizar los efectos cronotrópicos negativos y/o los efectos de bloqueo atrio-ventricular posiblemente asociados con la terapia con el modulador o agonista del receptor de S1P.

Los efectos cardíacos incluyen los bloqueos atrio-ventriculares, los cuales incluyen bloqueos atrio-ventriculares de primer grado (por
20 ejemplo, intervalos de PR mayores de 0.2 segundos), y bloqueos atrio-ventriculares de segundo grado, por ejemplo, bloqueos atrio-ventriculares de primer grado. Los efectos cardíacos incluyen pausas cardíacas, por ejemplo, pausas cardíacas mayores de 2 segundos.

25 De acuerdo con la invención, se proporciona el uso de un

modulador o agonista de los receptores de S1P en la fabricación de un medicamento, en donde este medicamento se administra de tal manera que, durante el período inicial del tratamiento, la dosificación es más baja que la dosificación diaria convencional, y se aumenta la dosificación, opcionalmente por pasos, o solamente una vez, hasta que se alcanza la dosificación diaria convencional. Posteriormente, el tratamiento de preferencia se continúa con la dosificación diaria convencional del modulador o agonista de los receptores de S1P.

De preferencia durante el período inicial del tratamiento, el medicamento se administra en un régimen de dosificación de tal manera que la disminución diaria en la frecuencia cardíaca (por ejemplo, la frecuencia cardíaca diaria promedio o mínima) sea aceptable o clínicamente insignificante, o que el ritmo sinusal del paciente sea normal. Por ejemplo, la disminución diaria en la frecuencia cardíaca (por ejemplo, la frecuencia cardíaca diaria promedio o mínima) puede ser menor de aproximadamente 4 latidos por minuto, por ejemplo, menor de aproximadamente 3 latidos por minuto, o menor de aproximadamente 2 latidos por minuto.

El término “ritmo sinusal normal” se refiere al ritmo sinusal del paciente cuando no se está sometiendo a tratamiento. La evaluación de ritmo sinusal normal está dentro de la capacidad de un médico. Un ritmo sinusal normal dará lugar en términos generales a una frecuencia cardíaca en el intervalo de 60 a 100 latidos por minuto.

De preferencia, durante el período inicial del tratamiento, la dosificación es más baja que la dosificación diaria convencional, y se

aumenta la dosificación, opcionalmente por pasos, o solamente una vez, hasta que se alcanza la dosificación diaria convencional. Posteriormente, el tratamiento de preferencia se continúa con la dosificación diaria convencional del modulador o agonista de los receptores de S1P.

De acuerdo con la invención, el “período inicial de tratamiento” se refiere al período durante el cual el modulador o agonista de los receptores de S1P se administra en una dosificación más baja que la dosificación diaria convencional. De preferencia el “período inicial de tratamiento” empieza con la primera administración del modulador o agonista de los receptores de S1P.

La duración del período inicial del tratamiento puede variar. En una modalidad, el período inicial del tratamiento es de hasta 10 días, por ejemplo, de aproximadamente una semana. En una modalidad adicional, el período inicial del tratamiento es 5 a 14 días, por ejemplo, de 4 a 12 días. En una modalidad adicional, el período inicial del tratamiento es de 7 a 10 días. En una modalidad todavía adicional, el período inicial del tratamiento es de 4 a 7 días. En las modalidades adicionales, el período inicial del tratamiento se selecciona a partir de 10 días, ó 9 días, u 8 días, ó 7 días, ó 6 días, ó 5 días, ó 4 días.

Como se define anteriormente en la presente, la dosificación diaria convencional (también denominada como la dosis diaria convencional) se refiere a la dosis de mantenimiento diaria requerida del fármaco que se da a los pacientes para el tratamiento o la

prevención de la enfermedad que se vaya a tratar o a prevenir. De una manera adecuada, la dosificación diaria convencional corresponde a la dosificación terapéuticamente efectiva.

La dosificación terapéuticamente efectiva (también denominada
5 como la dosis terapéutica) se refiere a la dosificación del modulador o agonista de los receptores de S1P que es necesaria para tratar efectivamente la enfermedad o condición pretendida (es decir, de tal manera que el sujeto muestra signos o síntomas reducidos de rebote de la enfermedad que se vaya a tratar o a prevenir, y de preferencia
10 ningún signo o síntoma).

Durante el período inicial del tratamiento, el modulador o agonista de los receptores de S1P se puede administrar en una dosificación, por ejemplo, de hasta 10 veces menos, por ejemplo, de hasta 8 veces menos, por ejemplo, de hasta 4 veces menos, que la
15 dosis de mantenimiento diaria convencional, por ejemplo, que la dosis terapéutica.

En una modalidad preferida, se proporciona el uso de un modulador o agonista de los receptores de S1P en la fabricación de un medicamento, en donde este medicamento se administra de tal
20 manera que, durante el período inicial del tratamiento (por ejemplo, los primeros 10 días de tratamiento, por ejemplo, la primera semana de tratamiento, o los primeros 5 a 14 días de tratamiento, o los primeros 4 a 12 días de tratamiento, o los primeros 7 a 10 días de tratamiento, o los primeros 10, 9, 8, 7, 6, 5 ó 4 días de tratamiento),
25 la dosificación de este modulador o agonista de los receptores de

S1P se da en una dosificación de hasta 10 veces menos, por ejemplo, de hasta 5 veces menos, que la dosis diaria convencional, por ejemplo, la dosis terapéutica. Opcionalmente, la dosis se eleva entonces por pasos hasta la dosis diaria convencional, por ejemplo, la dosis terapéutica, durante el período inicial del tratamiento, como se define anteriormente en la presente.

Los medicamentos preferidos comprenden un medicamento para los pacientes que sufren de enfermedades crónicas de largo plazo, tales como las enfermedades autoinmunes, por ejemplo, esclerosis múltiple, polimiositis, nefritis por lupus, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, o psoriasis. En una modalidad de la invención, los medicamentos son medicamentos para los pacientes que sufren de esclerosis múltiple, por ejemplo esclerosis múltiple remitente y recurrente (RRMS) o esclerosis múltiple progresiva primaria (PPMS), por ejemplo, para los pacientes que sufren de esclerosis múltiple remitente y recurrente.

El régimen de dosificación de la presente invención es en particular útil para el tratamiento de los pacientes que estén en riesgo de efectos secundarios cardíacos, por ejemplo, los pacientes que estén en riesgo de insuficiencia cardíaca, arritmias, pacientes con bloqueos atrio-ventriculares de grado alto, o con el síndrome del seno enfermo, los pacientes con una historia de episodios de síncope, o los pacientes que requieran o estén bajo tratamiento con bloqueadores beta, o los pacientes que requieran o estén bajo tratamiento anti-arrítmico, tales como los pacientes bajo tratamiento

con fármacos anti-arrítmicos Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) o Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol).

Para el compuesto A (o B), un ejemplo de la dosificación diaria convencional puede ser una dosificación diaria de hasta 5 miligramos, por ejemplo, la dosificación puede ser de entre 0.5 y 5 miligramos, por ejemplo, de entre 0.5 y 2 miligramos. En una modalidad específica, la dosificación diaria convencional es de aproximadamente 1.25 miligramos. En otra modalidad, la dosificación diaria convencional es de aproximadamente 0.5 miligramos.

De preferencia, la dosificación del modulador o agonista de los receptores de S1P durante el período inicial del tratamiento se aumenta por pasos en incrementos definidos hasta la dosificación diaria convencional del modulador o agonista de los receptores de S1P. De preferencia, la dosificación de este modulador o agonista de los receptores de S1P durante el período inicial del tratamiento, como se define anteriormente en la presente, por ejemplo, durante los 10 días iniciales, por ejemplo, de 1 a 9 días, por ejemplo, la primera semana del tratamiento se aumenta en incrementos de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.5 veces, por ejemplo de 2 a 3 veces, por ejemplo de 2 veces, por ejemplo de aproximadamente 1.5 veces.

Por ejemplo, durante el período inicial, la dosis puede ser aproximadamente 10 veces menor, o aproximadamente 8 veces menor, o aproximadamente 5 veces menor, o aproximadamente 3 veces menor, aproximadamente 2 veces menor, o aproximadamente

1.5 veces menor que la dosificación diaria convencional, por ejemplo, que la dosis terapéutica. De una manera adecuada, la dosificación inicial administrada durante el período inicial del tratamiento es aproximadamente 10 veces menor que la dosificación
5 diaria convencional, por ejemplo, que la dosis terapéutica, y entonces se aumenta en incrementos hasta una dosificación diaria que es aproximadamente 5 veces menor que la dosificación diaria convencional, y luego aproximadamente 2.5 veces menor que la dosificación diaria convencional. Posteriormente, el tratamiento se
10 comienza en la dosificación diaria convencional.

En otra modalidad de la invención, la dosificación inicial administrada durante el período inicial del tratamiento, como se define anteriormente en la presente, es aproximadamente 4 veces menor que la dosificación diaria convencional, por ejemplo, que la
15 dosis terapéutica, y entonces se aumenta en incrementos hasta una dosificación diaria que es aproximadamente 2 veces menor que la dosificación diaria convencional. Posteriormente, el tratamiento se comienza en la dosificación diaria convencional.

Se puede dar la misma dosis durante los primeros 1, 2, 3, 4, 5,
20 6, 7 u 8 días del tratamiento antes de aumentar la dosificación, de preferencia durante los primeros 2 a 4 días de tratamiento. De una manera adecuada cada aumento de dosificación incremental subsiguiente se administra durante 1, 2, 3, 4 ó 5 días. En una modalidad particular, cada aumento de dosificación incremental
25 subsiguiente se administra durante 2 ó 3 días.

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

Se pueden llevar a cabo uno o más incrementos de dosificación, por ejemplo, hasta 10 incrementos de dosificación, por ejemplo, hasta 8 incrementos de dosificación, por ejemplo, hasta 6
10 incrementos de dosificación, por ejemplo, hasta 5 incrementos de dosificación, hasta 4 incrementos de dosificación, hasta 3 incrementos de dosificación, hasta que se dé la dosificación diaria convencional. Por ejemplo, se pueden dar de 1 a 10, por ejemplo, de 1 a 8, por ejemplo, de 1 a 3, por ejemplo, de 2 a 8, por ejemplo, de 3
15 a 6 incrementos de dosificación.

En una modalidad, la dosificación diaria es regulada por una serie Fibonacci, es decir, la dosificación dada en un día específico es la suma de las dosificaciones de los dos días anteriores. En un aspecto de esta modalidad, se permite alguna variación en este
20 esquema. Por ejemplo, la dosificación en un día dado puede ser la suma de las dosificaciones en los dos días anteriores ± 40 por ciento, por ejemplo ± 30 por ciento, por ejemplo ± 20 por ciento o ± 10 por ciento.

Por ejemplo, el primer aumento de dosificación puede
25 presentarse en el día 2 al día 5, por ejemplo, en el día 2 al día 4, por

ejemplo, en el día 2, en el día 3, en el día 4 o en el día 5, después de la primera administración. El segundo incremento de dosificación, en su caso, puede presentarse en los días 4 a 10, por ejemplo, en los días 4 a 6, por ejemplo, en el día 5, después de la primera administración. El tercer incremento de dosificación, en su caso, puede presentarse en los días 6 a 10, por ejemplo, en los días 6 ó 7, después de la primera administración.

En una modalidad de la invención, solamente se presentan uno o dos aumentos de la dosificación antes de que se dé la dosificación diaria convencional, por ejemplo, la dosificación terapéutica.

En una modalidad particular, el agonista de los receptores de S1P es el compuesto A o el compuesto B, por ejemplo, FTY720, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, la sal de clorhidrato de FTY720.

De acuerdo con una modalidad preferida de la invención, la dosificación inicial más alta del modulador o agonista de los receptores de S1P (por ejemplo, el compuesto A, el compuesto B o una sal de los mismos) es de entre 0.01 miligramos y 0.30 miligramos, por ejemplo, de entre 0.125 y 0.25 miligramos, de preferencia de 0.125 miligramos o de 0.1 miligramos.

Un intervalo de dosificación particularmente preferido del modulador o agonista de los receptores de S1P (por ejemplo, el compuesto A, el compuesto B, o una sal de los mismos, por ejemplo, la sal de clorhidrato de FTY720) durante el período inicial del tratamiento, como se define anteriormente en la presente, es, por

ejemplo, de 0.125 a 1.25 miligramos, o de 0.1 a 0.5 miligramos, o de 0.125 a 0.5 miligramos, o de 0.25 a 0.5 miligramos.

Por ejemplo, puede ser un régimen de 0.125 miligramos / 0.25 miligramos / 0.5 miligramos, respectivamente, durante el período inicial de, por ejemplo, hasta los primeros 10 días. Posteriormente,
5 el tratamiento se continúa con la dosificación diaria convencional, por ejemplo, una dosificación de 1.25 miligramos. Este régimen es particularmente adecuado para el compuesto A.

De una manera alternativa, puede ser un régimen que
10 comprenda una dosis diaria inicial de 0.125 miligramos, la cual subsiguientemente se aumenta hasta una dosis diaria de 0.25 miligramos durante el período inicial del tratamiento. Posteriormente, el tratamiento se continúa con la dosificación diaria convencional, por ejemplo, 0.5 miligramos. Nuevamente, este régimen es
15 particularmente adecuado para el compuesto A.

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

1.1 El uso de un modulador o agonista de los receptores de S1P, el cual induce un efecto cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca, por ejemplo, el compuesto A, o B, o una sal o pro-fármaco
20 de los mismos, de preferencia el compuesto A, una sal o pro-fármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, en donde este medicamento se administra de tal manera a un sujeto que la disminución diaria en la frecuencia cardíaca (por ejemplo, la
25 frecuencia cardíaca diaria promedio) es de aproximadamente 2

latidos/minuto o menos.

1.2 El uso de un modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, o B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, de preferencia el compuesto A, una sal o pro-fármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, en donde este medicamento se administra de tal manera a un sujeto que en el día en que se administra la dosificación terapéutica del modulador o agonista de los receptores de S1P, la disminución en la frecuencia cardíaca (por ejemplo, la frecuencia cardíaca diaria promedio) es de aproximadamente 2 latidos/minuto o menos.

1.3 El uso de un modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, o B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, de preferencia el compuesto A, una sal o pro-fármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, en donde este medicamento se administra en una dosificación más baja que la dosificación convencional, por ejemplo, hasta 10 veces menor, por ejemplo, 4 veces menor, que la dosificación diaria convencional, durante el período inicial, por ejemplo, durante los primeros 10 días del tratamiento o durante la primera semana de tratamiento. Opcionalmente, la dosificación se aumenta entonces por pasos hasta la dosificación diaria convencional, por ejemplo, la dosificación terapéutica, del agonista de los receptores de S1P mencionado.

Durante el período inicial del tratamiento, por ejemplo, los 10 días iniciales, por ejemplo, 9 días, por ejemplo, a la primera semana de tratamiento, la dosificación diaria del modulador o agonista de los

receptores de S1P es más baja que la dosificación convencional, y se eleva por pasos hasta 6 veces, por ejemplo, tres veces, por ejemplo, dos veces, hasta la dosificación diaria convencional del modulador o agonista de los receptores de S1P y, posteriormente, el
5 tratamiento se continúa con la dosificación diaria convencional del modulador o agonista de los receptores de S1P.

1.4. El uso de un modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, o B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, de preferencia el compuesto A, una sal o pro-fármaco
10 del mismo, en la fabricación de un medicamento, en donde este medicamento se administra de tal manera que, durante el período inicial del tratamiento, por ejemplo, los 10 días iniciales de tratamiento, por ejemplo, la primera semana inicial de tratamiento, la dosificación de este modulador o agonista de los receptores de S1P
15 es 10; 5; y de 2 a 3 veces menor que la dosificación diaria convencional, respectivamente, y posteriormente, el tratamiento se continúa con la dosificación diaria convencional del modulador o agonista de los receptores de S1P.

1.5 El uso de un modulador o agonista de los receptores de
20 S1P, por ejemplo, el compuesto A, o B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, de preferencia el compuesto A, una sal o pro-fármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, en donde este medicamento se administra de tal manera que, durante el período inicial del tratamiento, por ejemplo, los 10 días iniciales de
25 tratamiento, por ejemplo, la primera semana inicial de tratamiento, la

dosificación de este modulador o agonista de los receptores de S1P es 4 y 2 veces menor que la dosificación diaria convencional, respectivamente, y posteriormente, el tratamiento se continúa con la dosificación diaria convencional del modulador o agonista de los receptores de S1P.

1.6 El uso de un modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, o B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, de preferencia el compuesto A, una sal o pro-fármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, en donde este medicamento se administra de tal manera que, durante el período inicial del tratamiento, por ejemplo, los 10 días iniciales de tratamiento, por ejemplo, la primera semana inicial de tratamiento, la dosificación de este modulador o agonista de los receptores de S1P se aumenta desde una dosificación inicial que es 10 veces menor que la dosificación diaria convencional, hasta una dosificación que es de 1.5 a 3 o de 2 a 3 veces menor que la dosificación diaria convencional, y posteriormente, el tratamiento se continúa con la dosificación diaria convencional del modulador o agonista de los receptores de S1P.

1.7. El uso de un modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, de preferencia el compuesto A, o una sal o pro-fármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, en donde este medicamento se administra de tal manera que, durante los 2 a 4 días iniciales del tratamiento, la dosificación de este modulador o

agonista de los receptores de S1P no es mayor que 1/10, o no es mayor que 1/4 de la dosis diaria convencional del modulador o agonista de los receptores de S1P.

1.8 El uso de un modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, de preferencia el compuesto A, o una sal o pro-fármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, en donde este medicamento se administra de tal manera que, durante los 2 a 4 días iniciales del tratamiento, la dosificación de este modulador o agonista de los receptores de S1P no es mayor que el 10 por ciento o no es mayor que el 25 por ciento de la dosis diaria convencional del modulador o agonista de los receptores de S1P.

1.9 El uso de un modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, en la fabricación de un medicamento, en donde este medicamento se administra de tal manera que, durante los 10 días iniciales, por ejemplo, 9 días del tratamiento, la dosificación de este modulador o agonista de los receptores de S1P es más baja que la dosificación diaria convencional del modulador o agonista de los receptores de S1P, y entonces la dosificación se eleva de tal manera que la dosificación diaria convencional se administra después de varios incrementos de la dosis, hasta 10, por ejemplo, hasta 6, por ejemplo, dos o tres incrementos de la dosis, y posteriormente, el tratamiento se continúa con la dosificación diaria convencional del agonista de los receptores de S1P mencionado.

1.10 El uso de un modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, o B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, de preferencia el compuesto A, una sal o pro-fármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, en donde este medicamento se administra de tal manera a un sujeto que se limita o se reduce el posible riesgo de bloqueo atrio-ventricular hasta un nivel clínicamente insignificante. De preferencia, el uso es entonces como se define bajo 1.1 a 1.9.

1.11 El uso de un modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, o B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, de preferencia el compuesto A, una sal o pro-fármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, en donde este medicamento se administra de tal manera a un sujeto que el ritmo sinusal del paciente es normal. De preferencia, el uso es entonces como se define bajo 1.1 a 1.9.

1.12 El uso como se define bajo 1.1 a 1.11, en donde el período inicial del tratamiento es de hasta 10 días, por ejemplo, de hasta 8 días, por ejemplo, de una semana.

1.13 El uso como se define bajo 1.1 a 1.12, en donde el medicamento se da a un paciente que está en riesgo de insuficiencia cardíaca.

1.14 El uso como se define bajo 1.1 a 1.12, en donde el medicamento se da a un paciente que está en riesgo de bloqueo atrio-ventricular.

1.15 El uso como se define bajo 1.1 a 1.12, en donde el

medicamento se da a un paciente que experimente síntomas, incluyendo mareos, fatiga, palpitaciones.

1.16 El uso como se define bajo 1.1 a 1.12, en donde el medicamento se da a un paciente con bloqueos atrio-ventriculares de
5 grado alto, o con el síndrome del seno enfermo.

1.17 El uso como se define bajo 1.1 a 1.12, en donde el medicamento se da a un paciente con arritmias, por ejemplo, que requiera o que esté bajo tratamiento con fármacos anti-arrítmicos Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) o Clase III (por
10 ejemplo, amiodarona, sotalol).

1.18 El uso como se define bajo 1.1 a 1.12, en donde el medicamento se da a un paciente que requiera o esté bajo terapia con bloqueadores beta.

1.19 El uso como se define bajo 1.1 a 1.18, en donde el
15 medicamento se da a un paciente, por ejemplo, a un paciente que sufra de esclerosis múltiple, en donde la administración de este modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, o B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, de preferencia el compuesto A, una sal o pro-fármaco del mismo, se
20 haya interrumpido por más de 10 días, por ejemplo, por más de 12 días, por ejemplo, por más de 14 días.

1.20 El uso de FTY720, una sal o pro-fármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento, en donde este medicamento se administra, después de un régimen inicial como se define
25 anteriormente en la presente, en una dosificación diaria de

aproximadamente 1.25 miligramos, o de aproximadamente 0.5 miligramos, o menos, como se define anteriormente en la presente.

1.21 El uso como se define en 1.1 a 1.20, para el tratamiento de enfermedades crónicas de largo plazo, tales como una enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis múltiple, por
5 ejemplo, esclerosis múltiple remitente y recurrente (RRMS).

1.22 El uso de FTY720 (compuesto A), el compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, en donde, antes de comenzar la administración del FTY720, del compuesto B, o de una sal farmacéuticamente
10 aceptables de los mismos, en la dosificación diaria convencional, el FTY720, el compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administra en una dosificación diaria que es más baja que la dosificación diaria convencional durante un período inicial de
15 tratamiento, como se define anteriormente en la presente (por ejemplo, hasta 10 días).

1.23 El uso como se define en 1.22, en donde la dosificación diaria convencional es de aproximadamente 0.5 miligramos a
20 aproximadamente 1.25 miligramos.

1.24 El uso como se define en 1.23, en donde se administra una dosis diaria inicial de 0.125 miligramos, la cual subsiguientemente se aumenta hasta 0.25 miligramos, y entonces se aumenta adicionalmente hasta 0.5 miligramos durante el período
25 inicial de tratamiento, y posteriormente, el tratamiento se continúa en

la dosificación diaria convencional, por ejemplo, 1.25 miligramos.

1.25 El uso como se define en 1.23, en donde se administra una dosis diaria inicial de 0.125 miligramos, la cual subsiguientemente se aumenta hasta 0.25 miligramos durante el
5 período inicial de tratamiento, y posteriormente, el tratamiento se continúa con la dosificación diaria convencional, por ejemplo, 0.5 miligramos.

En el método de tratamiento con un modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, B, o una sal o
10 pro-fármaco de los mismos, la mejora se debe a que este modulador o agonista de los receptores de S1P se administra de tal manera que, durante el período inicial de tratamiento, por ejemplo, los 10 días iniciales, por ejemplo, 9 días, por ejemplo, la primera semana de tratamiento, la dosificación es más baja que la dosificación
15 convencional, por ejemplo, 10 veces menor, por ejemplo, 5 veces menor, por ejemplo, 4 veces menor, por ejemplo, 2 a 3 veces menor, por ejemplo, 2 veces menor, que la dosificación diaria convencional, y se aumenta, opcionalmente por pasos, hasta la dosificación diaria convencional. Posteriormente, el tratamiento se continúa con la
20 dosificación diaria efectiva convencional.

Adicionalmente, se proporciona:

2.1 Un método para el tratamiento de un paciente que necesite este método, el cual comprende administrar un modulador o agonista de los receptores de S1P, el cual induce un efecto
25 cronotrópico negativo en la frecuencia cardíaca, por ejemplo, el

compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, el cual comprende administrar al sujeto un modulador o agonista de los receptores de S1P, de tal manera que en el día en que se administra la dosificación terapéutica, la disminución en la frecuencia cardíaca (por ejemplo, la frecuencia cardíaca diaria promedio) es clínicamente insignificante, de preferencia está limitada a aproximadamente 2 latidos/minuto o menos.

2.2 Un método como se define bajo 2.1, el cual comprende administrar al sujeto una dosis sub-terapéutica del agonista de los receptores de S1P, durante el período inicial de tratamiento.

2.3 Un método para el tratamiento de enfermedades crónicas de largo plazo como se definen anteriormente en la presente, por ejemplo, una enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis múltiple, por ejemplo, esclerosis múltiple remitente y recurrente (RRMS), en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar al sujeto, un régimen de carga de un modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, en una dosificación diaria que es más baja que la dosificación diaria convencional.

2.4 Un método para el tratamiento de enfermedades crónicas de largo plazo como se definen anteriormente en la presente, por ejemplo, una enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis múltiple, por ejemplo, esclerosis múltiple remitente y recurrente (RRMS), en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar al sujeto, un modulador o agonista de los receptores de S1P, por

ejemplo, el compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, en una dosificación diaria que es más baja que la dosificación diaria convencional, y elevar la dosificación diaria por pasos hasta la dosificación diaria convencional durante el período inicial de tratamiento, por ejemplo, los primeros 10 días.

2.5 Un método para el tratamiento de enfermedades crónicas de largo plazo como se definen anteriormente en la presente, por ejemplo, una enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis múltiple, por ejemplo, esclerosis múltiple remitente y recurrente (RRMS), en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar al sujeto, un régimen inicial hasta 10 veces menor que la dosificación diaria convencional, y posteriormente la dosificación diaria de un modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos.

2.6 Un método para aminorar o prevenir un efecto secundario cronotrópico negativo asociado con el tratamiento, utilizando un modulador o agonista de S1P, por ejemplo, el compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, de un sujeto que sufra de una enfermedad autoinmune, el cual comprende administrar al sujeto que lo necesite, este modulador o agonista de los receptores de S1P en una dosificación diaria que es más baja que la dosificación diaria convencional durante un período de tratamiento inicial, y elevar la dosificación diaria por pasos hasta la dosificación diaria convencional.

2.7 Un método como se define bajo 2.1 a 2.6, en donde el

período inicial de tratamiento es de hasta 10 días, por ejemplo, de hasta 8 días, por ejemplo, de una semana.

2.8 Un método como se define bajo 2.1 a 2.6, en donde el período de tratamiento inicial es de 6 a 14 días, por ejemplo, de 7 a 10 días, por ejemplo, de 7 días o menos, como se describe anteriormente en la presente.

2.9. Un método como se define bajo 2.1 ó 2.8, para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis múltiple.

2.10 El método como se define en 2.1 a 2.9, en donde el modulador o agonista de los receptores de S1P, es FTY720, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, una sal de clorhidrato, o fosfato de FTY720, y se administra, después de un régimen inicial, en una dosificación diaria de aproximadamente 1.25 miligramos, o de aproximadamente 0.5 miligramos o menos, como se define anteriormente en la presente.

2.11 Un método para el tratamiento de enfermedades crónicas de largo plazo como se definen anteriormente en la presente, por ejemplo, una enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis múltiple, por ejemplo, esclerosis múltiple remitente y recurrente (RRMS), en un paciente que necesite dicho tratamiento, comprendiendo el método iniciar el tratamiento con el modulador o agonista de los receptores de S1P en una dosificación diaria que es más baja que la dosificación terapéutica diaria convencional, durante un período inicial de tratamiento, y posteriormente comenzar la

administración del modulador o agonista de los receptores de S1P en la dosificación terapéutica diaria convencional requerida.

2.12 Un método para aminorar o prevenir un efecto secundario cronotrópico negativo asociado con el tratamiento de una enfermedad autoinmune, utilizando un modulador o agonista de S1P, por ejemplo, el compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, comprendiendo el método administrar el modulador o agonista de los receptores de S1P en una dosificación diaria que es más baja que la dosificación diaria convencional, durante un período de tratamiento inicial, y elevar la dosificación diaria, opcionalmente por pasos, hasta la dosificación diaria convencional.

2.13 Un método para el tratamiento de enfermedades crónicas de largo plazo como se definen anteriormente en la presente, por ejemplo, una enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis múltiple, por ejemplo, esclerosis múltiple remitente y recurrente (RRMS), en un paciente que esté en riesgo de insuficiencia cardíaca, comprendiendo el método administrar el modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos.

2.14 Un método para el tratamiento de enfermedades crónicas de largo plazo como se definen anteriormente en la presente, por ejemplo, una enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis múltiple, por ejemplo, esclerosis múltiple remitente y recurrente (RRMS), en un paciente que esté en riesgo de bloqueo atrio-ventricular, con bloqueos atrio-ventriculares de grado alto, o con el

síndrome del seno enfermo, comprendiendo el método administrar el modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos.

2.15 Un método para el tratamiento de enfermedades crónicas
5 de largo plazo como se definen anteriormente en la presente, por ejemplo, una enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis múltiple, por ejemplo, esclerosis múltiple remitente y recurrente (RRMS), en un paciente que experimente síntomas, incluyendo mareos, fatiga, palpitaciones, comprendiendo el método administrar
10 el modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos.

2.16 Un método para el tratamiento de enfermedades crónicas de largo plazo como se definen anteriormente en la presente, por ejemplo, una enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis
15 múltiple, por ejemplo, esclerosis múltiple remitente y recurrente (RRMS), en un paciente con arritmias, por ejemplo, que requiera o que esté bajo tratamiento con fármacos anti-arrítmicos Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) o Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol); o en un paciente que requiera o que esté bajo
20 terapia con bloqueadores beta, comprendiendo el método administrar el modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos.

2.17 Un método para el tratamiento de enfermedades crónicas de largo plazo como se definen anteriormente en la presente, por
25 ejemplo, una enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis

múltiple, por ejemplo, esclerosis múltiple remitente y recurrente (RRMS), mientras que se limite la presentación de los síntomas, incluyendo mareos, fatiga, palpitaciones cardíacas, comprendiendo el método administrar el modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos.

2.18 Un método como se define en 2.11 ó 2.17, en donde el modulador o agonista de los receptores de S1P se selecciona a partir del compuesto A (FTY720), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y fosfato de FTY720 (compuesto B), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En todavía otra modalidad de la invención, se proporciona:

3.0 Un modulador o agonista de los receptores de S1P para utilizarse en el tratamiento de enfermedades crónicas de largo plazo como se definen anteriormente en la presente, por ejemplo, una enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis múltiple, por ejemplo, esclerosis múltiple remitente y recurrente (RRMS), en donde, antes de comenzar la administración del modulador o agonista de los receptores de S1P en la dosificación terapéutica diaria convencional, este modulador o agonista de los receptores de S1P se administra en una dosificación diaria que es más baja que la dosificación terapéutica diaria convencional, durante un período inicial de tratamiento.

4.0 Un kit que contiene unidades de medicamento diarias de un modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el

compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos, de una dosificación diaria variable, en donde estas dosis son más bajas que la dosificación diaria convencional.

4.1 Un kit que comprende unidades de medicamento de un modulator o agonista de los receptores de S1P como se define en la presente, para la administración de acuerdo con el régimen de dosificación definido en la presente, en donde se proporcionan una o más unidades de dosis baja de una concentración de dosis debajo de la dosis diaria convencional del agonista de los receptores de S1P, durante el período inicial de tratamiento, como se define anteriormente en la presente, por ejemplo, la primera semana de tratamiento.

4.2 Un kit que contiene unidades de medicamento de un modulator o agonista de los receptores de S1P como se define en la presente, de una dosificación diaria variable, en donde este kit contiene: a) cuando menos una de las siguientes: aproximadamente 1/10, aproximadamente 1/8, aproximadamente 1/5, aproximadamente 1/4, aproximadamente 1/3, aproximadamente 1/2.5, aproximadamente 1/2, aproximadamente 1/1.5 de la dosis convencional del modulator o agonista de los receptores de S1P, respectivamente, y b) opcionalmente unidades para la dosificación diaria convencional del modulator o agonista de los receptores de S1P.

En una modalidad, el kit puede comprender solamente una unidad de medicamento de dosis baja en una concentración de dosificación correspondiente a una dosificación inicial del modulator

o agonista de los receptores de S1P. Un paciente puede tomar entonces una unidad del medicamento de dosis baja durante un número especificado de días, y entonces, opcionalmente, dos o más unidades al día en los siguientes días, hasta que se comience la
5 terapia con una unidad de medicamento que comprenda la dosis diaria convencional del agonista de los receptores de S1P.

En una modalidad alternativa, el kit puede comprender un número de unidades de medicamento de dosis baja con un intervalo de concentraciones de dosificación, de tal manera que el paciente se
10 pueda administrar una unidad de dosificación al día, pero la cantidad de modulador o agonista de los receptores de S1P administrada se puede titular hacia arriba, hasta que comience la terapia con la dosificación diaria convencional.

Por ejemplo, las unidades diarias del modulador o agonista de
15 los receptores de S1P pueden ser de aproximadamente $1/10$, de aproximadamente $1/5$ a aproximadamente $1/2.5$; o de aproximadamente $1/5$ a aproximadamente $1/2.5$, de la dosis convencional del modulador o agonista de los receptores de S1P, respectivamente.

En otra modalidad, las unidades diarias del modulador o
20 agonista de los receptores de S1P pueden ser de aproximadamente $1/8$, de aproximadamente $1/4$ a aproximadamente $1/2$; o de aproximadamente $1/4$ a aproximadamente $1/2$, de la dosis convencional del modulador o agonista de los receptores de S1P, respectivamente.

25 El kit puede comprender además unidades para la dosificación

diaria convencional del modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A, B, o una sal o pro-fármaco de los mismos.

El kit también puede contener instrucciones para su uso.

5 En todavía otra modalidad de la invención, se proporciona:

5.1 Un método para el tratamiento de enfermedades crónicas de largo plazo como se definen anteriormente en la presente, por ejemplo, una enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis múltiple, por ejemplo, esclerosis múltiple remitente y recurrente (RRMS), o un método para el tratamiento de una enfermedad autoinmune en un sujeto que lo necesite, el cual comprende administrar al sujeto, una dosificación diaria de FTY720 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, de aproximadamente 1.25 miligramos, o de aproximadamente 0.5 miligramos o menos, como se define anteriormente en la presente.

5.2. El método como se define en 5.1, en donde la enfermedad es esclerosis múltiple, por ejemplo, esclerosis múltiple remitente y recurrente (RRMS).

5.3. El método como se define en 5.1, en donde la enfermedad autoinmune es esclerosis múltiple.

6.1 Un método para evaluar la necesidad o la idoneidad de un paciente para el régimen de tratamiento como se describe anteriormente (por ejemplo, en cualquiera de los aspectos especificados o modalidades de la invención), el cual comprende los pasos de:

(i) determinar si el paciente que se vaya a tratar con un modulador o agonista de los receptores de S1P está en una categoría para la cual pueda ser benéfico el uso del régimen de tratamiento como se describe anteriormente; y

5 (ii) si el paciente cae dentro de esta categoría, tratar al paciente utilizando el régimen de tratamiento como se describe anteriormente.

6.2 El método como se define en 6.1, en donde el paciente puede estar en la categoría anterior si él o ella sufre de, o es
10 susceptible a, insuficiencia cardíaca, arritmias, bloqueos atrio-ventriculares de grado alto, o síndrome del seno enfermo, o tiene una historia de episodios de síncope; o se está sometiendo a tratamiento con bloqueadores beta o anti-arrítmico, por ejemplo, está bajo el tratamiento con fármacos anti-arrítmicos; o se ha sometido a
15 una interrupción o descanso del tratamiento en el régimen de dosificación de mantenimiento, por ejemplo, un descanso de más de 4 días, de más de 6, 8, 10, 12 ó 14 días.

El régimen con el modulador o agonista de los receptores de S1P que se administra al sujeto de acuerdo con la invención, se
20 puede dar ya sea durante el principio de la terapia para la enfermedad, por ejemplo, durante los 10 días iniciales, o después de una interrupción de la terapia con el modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo una interrupción de más de 10 días, de más de 12 días, por ejemplo, de más de 14 días.

25 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una

dosificación diaria del modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, el compuesto A (o B), o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de clorhidrato, de los mismos, que se selecciona a partir de cualquiera de los siguientes: aproximadamente 1.25 miligramos o menos, por ejemplo, es de aproximadamente 1.25 miligramos a aproximadamente 0.01 miligramos, por ejemplo, es de 1.25 miligramos, por ejemplo, de 1.20 miligramos, por ejemplo, de 1.15 miligramos, por ejemplo, de 1.10 miligramos, por ejemplo, de 1.05 miligramos, por ejemplo, de 1.00 miligramos, por ejemplo, de 0.95 miligramos, por ejemplo, de 0.90 miligramos, por ejemplo, de 0.85 miligramos, por ejemplo, de 0.80 miligramos, por ejemplo, de 0.75 miligramos, por ejemplo, de 0.70 miligramos, por ejemplo, de 0.65 miligramos, por ejemplo, de 0.60 miligramos, por ejemplo, de 0.55 miligramos, por ejemplo, de 0.50 miligramos, por ejemplo, de 0.45 miligramos, por ejemplo, de 0.40 miligramos, por ejemplo, de 0.35 miligramos, por ejemplo, de 0.30 miligramos, por ejemplo, de 0.25 miligramos, por ejemplo, de 0.20 miligramos, por ejemplo, de 0.15 miligramos, por ejemplo, de 0.125 miligramos, por ejemplo, de 0.12 miligramos, por ejemplo, de 0.115 miligramos, por ejemplo, de 0.11 miligramos, por ejemplo, de 105 miligramos, por ejemplo, de 0.1 miligramos, por ejemplo, de 0.055 miligramos, por ejemplo, de 0.05 miligramos, por ejemplo, de 0.045 miligramos, por ejemplo, de 0.04 miligramos, por ejemplo, de 0.035 miligramos, por ejemplo, de 0.03 miligramos, por ejemplo, de 0.025 miligramos, por ejemplo, de 0.02 miligramos, por ejemplo, de 0.01

miligramos.

De preferencia, la dosificación diaria del compuesto, por ejemplo, FTY720 ó fosfato de FTY720, es de 0.5 miligramos.

La presente invención, por consiguiente, incluye, en un aspecto adicional, las dosificaciones diarias anteriormente mencionadas de FTY720, fosfato de FTY720 o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de clorhidrato, de los mismos. En particular, la invención se refiere a las dosificaciones diarias anteriormente mencionadas de fosfato de FTY720 o de la sal de clorhidrato de FTY720.

En una modalidad específica, la dosificación diaria de FTY720, fosfato de FTY720 o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de clorhidrato, es de aproximadamente 0.5 miligramos, o de aproximadamente 0.25 miligramos, o de aproximadamente 0.125 miligramos, o de aproximadamente 0.1 miligramos. En otra modalidad, la dosificación diaria de fosfato de FTY720 o de la sal de clorhidrato de FTY720 es de aproximadamente 0.5 miligramos, o de aproximadamente 0.25 miligramos, o de aproximadamente 0.125 miligramos, o de aproximadamente 0.1 miligramos.

La utilidad de un régimen de dosificación del modulador o agonista de los receptores de S1P en el tratamiento de enfermedades y condiciones como se especifican anteriormente en la presente, se puede demostrar en pruebas con animales o clínicas convencionales, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos

posteriormente en la presente.

Breve Descripción de la Figura:

La Figura 1 muestra la frecuencia cardíaca promedio diaria media (+/- error estándar [SE]) en los días 1 a 9 para los grupos con el régimen de tratamiento descrito en el siguiente Ejemplo. El eje-X muestra los días del estudio, y el eje-Y muestra la frecuencia cardíaca promedio diaria media (+/- error estándar [SE]) (latidos por minuto (BPM)).

10

Ejemplo:

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

Se asignó aleatoriamente un total de 36 sujetos a uno de los tres grupos.

Cada sujeto participó en un período de selección máximo de 21 días, un período de línea base (Día -1), un período de administración de la dosis de 9 días, y evaluaciones a la terminación del estudio clínico en el día 10. Los sujetos se asignaron a uno de los tres grupos (grupo de régimen de titulación de la dosis, grupo de control con placebo, o grupo de control con sustancia activa), y recibieron la dosis una vez al día de una manera doble-ciega (Tabla 1).

25

20

25

Grupo de Estudio / No. de sujetos	Línea Base	Período de Administración								
Día	Día -1	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9
Grupo de régimen de titulación de dosis / N = 15	Pla-cebo	0.125 mg	0.125 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.25 mg	0.5 mg	0.5 mg	1.25 mg	1.25 mg
Grupo de control con placebo / N = 9	Pla-cebo	Placebo, una vez al día durante 9 días								

Grupo de control con sustancia activa / N = 12	Pla- cebo	1.25 miligramos, una vez al día durante 9 días
---	----------------------	---

5

En el día -1 (línea base), los sujetos se someterán a evaluaciones de la línea base, incluyendo un monitoreo Holter de 24 horas y evaluaciones telemétricas.

10

15

20

25

Las evaluaciones farmacodinámica y de seguridad se llevan a cabo hasta 24 horas después de la última dosis. La frecuencia cardíaca se monitorea por medio de telemetría en el día -1 y hasta el Día 10, 24 horas después de la última dosificación. El ritmo cardíaco se evalúa por medio de monitoreo Holter continuo de 24 horas en el Día -1, en el Día 1, y en el Día 9. Por cada dosificación para cada sujeto, el fármaco se administra tan cercanamente como sea prácticamente posible al tiempo en que se administró en el Día -1. Las evaluaciones de seguridad incluyen exámenes físicos, signos vitales y mediciones corporales, evaluaciones de electrocardiograma (ECG) de 12 conductores, evaluaciones de laboratorio clínicas convencionales, hematología, química sanguínea, urianálisis, y monitoreo de evento adverso y evento adverso serio. La presión arterial sistólica y diastólica y el pulso se miden después de que el sujeto haya reposado tranquilamente en la posición sentada durante cuando menos 3 minutos. La presión arterial se mide en el mismo brazo en cada ocasión. Se registran electrocardiogramas (ECG) de

12 conductores estándares en la selección, en la línea base, 4 horas después de la dosis en el Día 1 y en el Día 8, y a la Terminación del Estudio. Las variables registradas son: fecha y hora del electrocardiograma (ECG), frecuencia cardíaca, intervalo de PR, intervalo de QT (no corregido), QTcB, duración de QRS. La
5 interpretación global se recopila con una declaración de Sí/No, para confirmar si hay anormalidades clínicamente relevantes presentes, las cuales se necesitan especificar adicionalmente.

Los sujetos permanecen con telemetría continua, empezando
10 antes del desayuno en el Día -1, y procediendo a través de todo el período de administración hasta el Día 10 (24 horas después de la última dosis). Por esta duración de diez días de recopilación de frecuencia cardíaca continua para cada sujeto, se obtiene un valor de frecuencia cardíaca cada minuto ("unidad de minuto de frecuencia
15 cardíaca"), que representa el valor promedio de la frecuencia cardíaca durante ese minuto. La base de datos de frecuencia cardíaca para cada sujeto contiene aproximadamente 14,400 puntos de datos (10 días x 24 horas x 60 minutos).

Los datos del Holter continuo de 24 horas - electrocardiograma
20 (ECG) se capturan por medio de un monitor Holter digital (12 conductores, en los Días -1, 1, 6, y 8), y se transfieren para su interpretación y reporte. El monitoreo Holter empieza aproximadamente a las 7:00, y el tiempo de administración de la dosis se considera como el tiempo de las "0 horas". Los "cortes" del
25 monitoreo Holter se derivan a partir del conjunto de datos a

intervalos de 1 hora empezando a partir del Día -1 y continuando durante 24 horas o hasta el final de la limpieza del conjunto de datos del monitoreo Holter.

Intervalos de conducción cardíaca: el monitoreo de arritmia incluye la frecuencia y duración de las pausas sinusales (>2 segundos y >3 segundos), y de los bloqueos atrio-ventriculares. También se registra la frecuencia y duración de la ectopia auricular y ventricular, y del ritmo sinusal.

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

Resultados:

Los resultados se muestran en la Figura 1. En el grupo con placebo, la frecuencia cardíaca diaria promedio varía por aproximadamente 5 BPM (latidos por minuto) durante el transcurso del estudio, con una tendencia de la frecuencia cardíaca a aumentar por aproximadamente 3 a 4 BPM (latidos por minuto) a partir del Día -1 hasta el Día 2. El grupo con el tratamiento de 1.25 miligramos de FTY720 manifiesta una disminución significativa en la frecuencia cardíaca de aproximadamente 8 BPM (latidos por minuto) a partir del Día -1 hasta el Día 1, y una disminución adicional en la frecuencia cardíaca por aproximadamente 3 BPM (latidos por minuto) a partir del Día 1 hasta el Día 2. El grupo de titulación de FTY720 manifiesta una disminución gradual en la frecuencia cardíaca de

aproximadamente 1 a 2 BPM (latidos por minuto) al día durante el transcurso de los ocho días de titulación de la dosis. El inicio con los 1.25 miligramos de FTY720 en el Día 8 no da como resultado un hundimiento en la frecuencia cardíaca, comparándose con los días anteriores.

Estos resultados indican que el uso de un régimen de titulación de la dosis de acuerdo con la invención atenúa el efecto cronotrópico negativo que se ve en el Día 1 del inicio del tratamiento con FTY720. Adicionalmente, se han conducido múltiples análisis para comparar las frecuencias cardíacas mínimas entre los dos grupos de tratamiento con FTY720. Estos análisis muestran que el régimen de titulación de la dosis de FTY720 proporciona mejores frecuencias cardíacas mínimas diarias durante el transcurso del estudio.

CAPITULO REIVINDICATORIO

Solicitud Divisional A

1. Un método para producir un medicamento, que comprende incluir 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable a una dosis de 1.25 mg, 1.20 mg, 1.15 mg, 1.10 mg, 1.05mg, 1.00 mg, 0.95mg, 0.90 mg, 0.85mg, 0.80 mg, 0.75 mg, 0.70 mg, 0.65 mg, 0.60 mg, 0.55 mg, 0.50 mg, 0.45 mg, 0.40 mg, 0.35 mg, 0.30 mg, 0.25mg, 0.20 mg, 0.15 mg, 0.125 mg, 0.12 mg, 0.115 mg, 0.11mg, 105 mg, 0.1 mg, 0.055 mg, 0.05 mg, 0.045 mg, 0.04 mg, 0.035 mg, 0.03 mg, 0.025 mg, 0.02 mg o 0.01 mg.
2. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la dosis es 0.5 mg.
3. El método de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol está presente en su forma de sal de hidrocloreto.
4. Un medicamento que comprende 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable a una dosis de 1.25 mg, 1.20 mg, 1.15 mg, 1.10 mg, 1.05mg, 1.00 mg, 0.95mg, 0.90 mg, 0.85mg, 0.80 mg, 0.75 mg, 0.70 mg, 0.65 mg, 0.60 mg, 0.55 mg, 0.50 mg, 0.45 mg, 0.40 mg, 0.35 mg, 0.30 mg, 0.25mg, 0.20 mg, 0.15 mg, 0.125 mg, 0.12 mg, 0.115 mg, 0.11mg, 105 mg, 0.1 mg, 0.055 mg, 0.05 mg, 0.045 mg, 0.04 mg, 0.035 mg, 0.03 mg, 0.025 mg, 0.02 mg o 0.01 mg.
5. El medicamento de acuerdo con la Reivindicación 4, que comprende 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable a una dosis de 0.5 mg.
6. El medicamento de acuerdo con la Reivindicación 4 o 5, en donde el 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol está presente en su forma de sal de hidrocloreto.

Punto final = HR promedio diaria absoluta

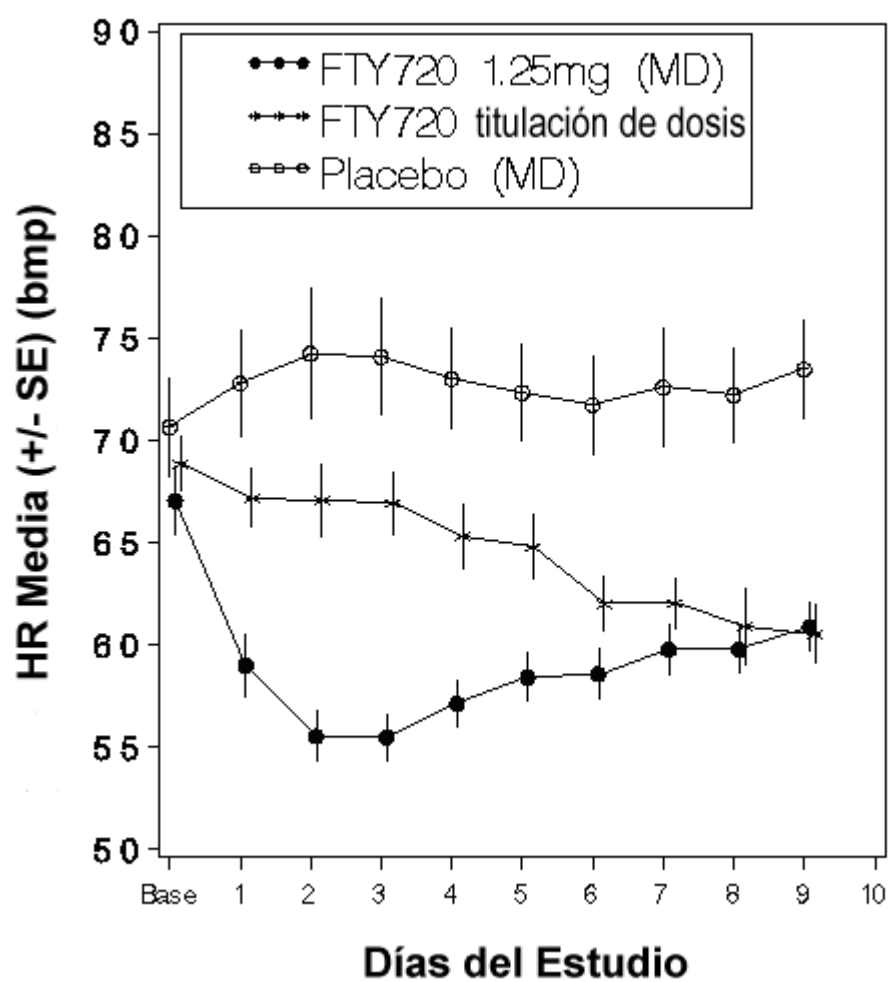


FIG. 1