

COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE PONESIMOD

La presente invención se relaciona con combinaciones farmacéuticas que comprenden un primer ingrediente activo que es ponesimod y un segundo ingrediente activo que se selecciona del grupo que consiste en teriflunomida y leflunomida. Las combinaciones farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para la prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos en mamíferos, tales como especialmente humanos, que se asocian con un sistema inmunitario activado y mediado por linfocitos.

Descripción de las figuras:

Figura 1: Puntuación clínica promedio para ratas con EAE monofásico agudo tratadas una vez al día con ponesimod, teriflunomida o la combinación de estos a partir del día 0. Los resultados se presentan como valores medios $\pm$ SEM. $n = 10-20/\text{grupo}$. EAE = encefalomiелitis autoinmune experimental; SEM = error estándar de la media

Figura 2: Efecto del ponesimod, la teriflunomida o la combinación de estos en la gravedad de la enfermedad EAE monofásica aguda en ratas, representado como la puntuación clínica máxima alcanzada a lo largo de los 21 días del estudio. Los resultados se presentan como valores medios $\pm$ SEM. $n = 10-20/\text{grupo}$.

** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ usando la prueba Kruskal- wallis, seguida de la prueba de comparaciones múltiples de Dunn.

Figura 3: Peso corporal promedio en ratas con EAE monofásico agudo tratadas una vez al día con ponesimod, teriflunomida o la combinación de estos a partir del día 0. Los resultados se presentan como valores medios $\pm$ SEM. $n = 10-20/\text{grupo}$.

Figura 4: Efecto del ponesimod, la teriflunomida o la combinación de estos en el promedio de pérdida de peso corporal en porcentaje a lo largo de los 21 días del estudio en el modelo de EAE monofásico agudo en ratas. Los resultados se presentan como valores medios $\pm$ SEM. n = 10-20/grupo.

** $p < 0,01$ usando la prueba Kruskal-wallis, seguida de la prueba de comparaciones múltiples de Dunn.

Descripción de la invención:

1) En una primera modalidad la presente invención se relaciona con una combinación farmacéutica que comprende un primer ingrediente activo que es ponesimod, y un segundo ingrediente activo que se selecciona del grupo que consiste en teriflunomida y leflunomida.

Ponesimod (nombre químico: (R)-5-[3-cloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-benz[Z]iliden]-2-([Z]-propilimino)-3-o-tolil-tiazolidina-4-ona) es un receptor S1P₁ agonista selectivo y la administración oral de este produce una reducción consistente, mantenida y dependiente de la dosis de la cantidad de linfocitos de sangre periférica. Se ha descrito que ponesimod es útil en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmune activado (ver p. ej., las patentes núms. WO 2005/054215 y WO 2009/115954). Particularmente ponesimod ha demostrado beneficio clínico en los ensayos de la fase II en pacientes con placa psoriásica crónica de moderada a severa y en pacientes con esclerosis múltiple reincidente-remitente. recidivante. Actualmente ponesimod está en la fase III del desarrollo clínico para pacientes que presentan esclerosis múltiple reincidente. El ponesimod puede prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento descrito en las patentes núms. WO 2005/054215, WO 2008/062376 y WO 2014/027330.

Teriflunomida (nombre químico: En las patentes de los Estados Unidos núms. 4.965.276, 5.459.163 y 5.679.709 se describe que el ácido (Z)-2-ciano-3-hidroxi-but-2-enoico-(4-trifluorometilfenilo)-amida) tiene propiedades inmunomoduladoras y que es

adecuado para el tratamiento de enfermedades crónicas del huésped contra el injerto y enfermedades autoinmunes, tales como lupus eritematoso sistémico. La patente núm. WO 02/080897 describe que la teriflunomida es útil para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Particularmente, la teriflunomida (Aubagio®) ha sido aprobada para el tratamiento de formas reincidentes de esclerosis múltiple. La teriflunomida puede prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de los EE. UU. núm. 6.894.184. El ácido de 2-ciano-3-hidroxi-but-2-enoico-(4-trifluorometilfenilo)-amida puede interconvertirse entre los *estereoisómeros* Z- y E- con el Z-enol como la forma más estable y, por lo tanto, la más predominante.

Leflunomida (nombre químico: 5-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil) isoxazol-4-carboxamida) se describe genéricamente en la patente de los EE. UU. núm. 4.087.535, y específicamente en la patente de los EE. UU. núm. 4.284.786, en donde se describe que el compuesto podría usarse para el tratamiento de la esclerosis múltiple. La leflunomida *in vivo* se metaboliza al metabolito activo teriflunomida que es responsable de la actividad *in vivo* de la leflunomida. Se ha aprobado la leflunomida (Arava®) para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide activa y artritis psoriásica activa. La leflunomida puede prepararse de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en la patente de los EE. UU. núm. 4.284.786.

2) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con la combinación farmacéutica de acuerdo con la modalidad 1), en donde el primer ingrediente activo es ponesimod y el segundo ingrediente activo es teriflunomida.

3) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con la combinación farmacéutica de acuerdo con la modalidad 1), en donde el primer ingrediente activo es ponesimod y el segundo ingrediente activo es leflunomida.

4) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con la combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1) a 3), en donde el primer y segundo ingrediente activo están comprendidos en una sola composición farmacéutica.

En un caso especial de la modalidad 4) donde, p. ej., el primer ingrediente activo se administra una vez al día, y el segundo ingrediente se administra dos veces al día, solo una de las dos composiciones farmacéuticas que se necesita por día contendrá tanto el primer como el segundo ingrediente activo, mientras que el otro solo comprenderá el segundo ingrediente activo. Preferentemente, el primer y el segundo ingrediente activo se administran una vez al día.

Asimismo, en el caso de una combinación farmacéutica de acuerdo con la modalidad 4), donde el primer y/o el segundo ingrediente activo se administra inicialmente de acuerdo con un régimen de dosificación específico (ver, por ejemplo, los regímenes de valoración ascendente de la dosis descritos en las patentes núms. WO 2009/115954 y

WO 2016/091996 para el ponesimod) las composiciones farmacéuticas necesarias para el régimen de dosificación inicial comprenderán las cantidades de ingrediente activo que se requieren para las diferentes etapas del régimen de dosificación.

5) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con la combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1) a 3), en donde el primer y el segundo ingrediente activo están comprendidos en composiciones farmacéuticas separadas.

En caso de que el primer y el segundo ingrediente activo estén comprendidos en composiciones farmacéuticas separadas, pueden administrarse simultánea, secuencial o separadamente; preferentemente las composiciones farmacéuticas separadas se administran simultáneamente o secuencialmente, especialmente secuencialmente. En caso de que el primer ingrediente activo sea, por ejemplo, administrado una vez al día y el segundo ingrediente activo, dos veces al día, entonces las composiciones farmacéuticas separadas se administran preferentemente una vez al día simultáneamente o secuencialmente, especialmente secuencialmente. Si se administran secuencialmente o separadamente, las composiciones farmacéuticas separadas pueden administrarse en un orden o el otro. La cantidad de administraciones por día puede ser la misma o diferente para las composiciones farmacéuticas separadas. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede administrarse una vez al día y la otra composición farmacéutica puede administrarse una vez o dos veces al día. Preferentemente, las composiciones farmacéuticas separadas se administran una vez

al día. Además, las composiciones farmacéuticas separadas pueden administrarse por las mismas vías de administración u otras diferentes, preferentemente por la misma vía de administración. Con la máxima preferencia las composiciones farmacéuticas separadas se administran oralmente.

6) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1) a 5) para usar como un medicamento.

7) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1) a 5) para usar en la prevención o tratamiento, preferentemente, tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con un sistema inmunitario activado y mediado por linfocitos.

8) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1) a 5) para usar en la prevención o tratamiento, preferentemente tratamiento, de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en el rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedad del huésped contra el injerto; síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis, tales como tiroiditis de Hashimoto, y uveoretinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis y dermatitis; asma

diabetes tipo 1; enfermedades autoinmunes posinfecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa; cánceres sólidos; y metástasis tumoral.

9) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1) a 5) que se usan en la prevención o tratamiento, preferentemente, tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en el rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedad del huésped contra el injerto; síndromes autoinmunes seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica.

10) Una modalidad preferida de la invención se relaciona con una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1) a 5) que se usan en la prevención o tratamiento, preferentemente tratamiento, de la enfermedad del huésped contra el injerto, especialmente la enfermedad crónica del huésped contra el injerto, especialmente la enfermedad crónica del huésped contra el injerto.

11) La modalidad más preferida de la invención se relaciona con una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1) a 5) para usar en la prevención o el tratamiento, preferentemente, tratamiento de la esclerosis múltiple.

12) Otra modalidad muy preferida de la invención se relaciona con una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1) a 5) para usar en la

prevención o tratamiento, preferentemente, tratamiento de la esclerosis múltiple reincidente.

13) Otra modalidad muy preferida de la invención se relaciona con una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1) a 5) para usar en la prevención o el tratamiento, preferentemente, tratamiento de la esclerosis múltiple remitente reincidente.

La presente invención también se relaciona con un método para la prevención o el tratamiento, preferentemente tratamiento, de una enfermedad o trastorno enumerados en una cualquiera de las modalidades 7) a 13) que comprende administrar a un sujeto (preferentemente, un sujeto humano) que lo necesite una cantidad farmacéuticamente activa de una combinación farmacéutica de una cualquiera de las modalidades 1) a 5).

14) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene ponesimod y al menos un excipiente inerte terapéuticamente, para usar como medicamento, en donde la composición farmacéutica se administra en combinación con una segunda composición farmacéutica que contiene teriflunomida o leflunomida y al menos un excipiente inerte terapéuticamente.

15) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene ponesimod y al menos un excipiente inerte terapéuticamente, para usar como medicamento, en donde la composición farmacéutica se administra en

combinación con una segunda composición farmacéutica que contiene teriflunomida y al menos un excipiente inerte terapéuticamente.

16) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene ponesimod y al menos un excipiente inerte terapéuticamente, para usar como medicamento, en donde la composición farmacéutica se administra en combinación con una segunda composición farmacéutica que contiene leflunomida y al menos un excipiente inerte terapéuticamente.

17) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene ponesimod y al menos un excipiente inerte terapéuticamente, para usar en la prevención o tratamiento, preferentemente, tratamiento de una de las enfermedades o trastornos enumerados en una cualquiera de las modalidades 7) a 13), en donde la composición farmacéutica se administra en combinación con una segunda composición farmacéutica que contiene teriflunomida o leflunomida y al menos un excipiente inerte terapéuticamente.

18) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene teriflunomida o leflunomida y al menos un excipiente inerte terapéuticamente, para usar como medicamento, en donde la composición farmacéutica se administra en combinación con una segunda composición farmacéutica que contiene ponesimod y al menos un excipiente inerte terapéuticamente.

19) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene teriflunomida y al menos un excipiente inerte terapéuticamente, para usar como medicamento, en donde la composición farmacéutica se administra en combinación con una segunda composición farmacéutica que contiene ponesimod y al menos un excipiente inerte terapéuticamente.

20) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene leflunomida y al menos un excipiente inerte terapéuticamente, para usar como medicamento, en donde la composición farmacéutica se administra en combinación con una segunda composición farmacéutica que contiene ponesimod y al menos un excipiente inerte terapéuticamente.

21) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene teriflunomida o leflunomida y al menos un excipiente inerte terapéuticamente, para usar en la prevención o tratamiento, preferentemente, tratamiento de una de las enfermedades o trastornos enumerados en una cualquiera de las modalidades 7) a 13), en donde la composición farmacéutica se administra en combinación con una segunda composición farmacéutica que contiene ponesimod y al menos un excipiente inerte terapéuticamente.

22) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con un kit de partes que comprende una primera composición farmacéutica que contiene ponesimod y al menos un

excipiente inerte terapéuticamente; y una segunda composición farmacéutica que contiene teriflunomida o leflunomida y al menos un excipiente inerte terapéuticamente.

23) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con el kit de partes de acuerdo con la modalidad 22), en donde la segunda composición farmacéutica contiene teriflunomida y al menos un excipiente inerte terapéuticamente.

24) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con el kit de partes de acuerdo con la modalidad 22), en donde la segunda composición farmacéutica contiene leflunomida y al menos un excipiente inerte terapéuticamente.

25) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con el kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 22) a 24) que comprende, además, instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las composiciones farmacéuticas.

26) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con el kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 22) a 25) para usarse como un medicamento.

27) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con el kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 22) a 25) para usarse en la prevención o tratamiento, preferentemente tratamiento, de una enfermedad o trastorno enumerados en una cualquiera de las modalidades 7) a 13).

28) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con el uso de ponesimod y un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en teriflunomida o leflunomida, para la fabricación de un medicamento para usarse en la prevención o tratamiento, preferentemente tratamiento, de una enfermedad o trastorno enumerados en una cualquiera de las modalidades 7) a 13).

29) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con el uso de acuerdo con la modalidad 28), en donde el segundo ingrediente activo es teriflunomida.

30) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con el uso de acuerdo con la modalidad 28), en donde el segundo ingrediente activo es leflunomida.

31) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con el uso de ponesimod para la fabricación de un medicamento para usar en combinación con un segundo medicamento que comprende teriflunomida o leflunomida, en la prevención o el tratamiento, preferentemente, tratamiento de una enfermedad o trastorno enumerados en una cualquiera de las modalidades 7) a 13).

32) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con el uso de acuerdo con la modalidad 31), en donde el segundo medicamento comprende teriflunomida.

33) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con el uso de acuerdo con la modalidad 31), en donde el segundo medicamento comprende leflunomida.

34) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con el uso de teriflunomida o leflunomida para la fabricación de un medicamento para usar, en combinación con un segundo medicamento que comprende ponesimod, en la prevención o el tratamiento, preferentemente, tratamiento de una enfermedad o trastorno enumerados en una cualquiera de las modalidades 7) a 13).

35) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con el uso de teriflunomida para la fabricación de un medicamento para usar en combinación con un segundo medicamento que comprende ponesimod, en la prevención o el tratamiento, preferentemente, tratamiento de una enfermedad o trastorno enumerados en una cualquiera de las modalidades 7) a 13).

36) Una modalidad adicional de la invención se relaciona con el uso de leflunomida para la fabricación de un medicamento para usar, en combinación con un segundo medicamento que comprende ponesimod, en la prevención o el tratamiento, preferentemente tratamiento, de una enfermedad o trastorno enumerados en una cualquiera de las modalidades 7) a 13).

Con base en las dependencias de las diferentes modalidades 1) a 36) como se describió anteriormente, las siguientes modalidades son, por lo tanto, posibles y deseadas y en la presente descripción se describen específicamente en forma individualizada: 2+1, 3+1, 4+1, 4+2+1, 4+3+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4+1, 6+4+2+1, 6+4+3+1, 6+5+1, 6+5+2+1, 6+5+3+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 7+4+1, 7+4+2+1, 7+4+3+1, 7+5+1,

7+5+2+1, 7+5+3+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 8+4+1, 8+4+2+1, 8+4+3+1, 8+5+1, 8+5+2+1, 8+5+3+1, 9+1, 9+2+1, 9+3+1, 9+4+1, 9+4+2+1, 9+4+3+1, 9+5+1, 9+5+2+1, 9+5+3+1, 10+1, 10+2+1, 10+3+1, 10+4+1, 10+4+2+1, 10+4+3+1, 10+5+1, 10+5+2+1, 10+5+3+1, 11+1, 11+2+1, 11+3+1, 11+4+1, 11+4+2+1, 11+4+3+1, 11+5+1, 11+5+2+1, 11+5+3+1, 12+1, 12+2+1, 12+3+1, 12+4+1, 12+4+2+1, 12+4+3+1, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+5+3+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+4+1, 13+4+2+1, 13+4+3+1, 13+5+1, 13+5+2+1, 13+5+3+1, 23+22, 24+22, 25+22, 25+23+22, 25+24+22, 26+22, 26+23+22, 26+24+22, 26+25+22, 26+25+23+22, 26+25+24+22, 27+22, 27+23+22, 27+24+22, 27+25+22, 27+25+23+22, 27+25+24+22, 29+28, 30+28, 32+31, y 33+31.

En la lista de arriba los números se refieren a las modalidades de acuerdo con su numeración provistas anteriormente en esta descripción, en donde “+” indica la dependencia de otra modalidad. Las diferentes modalidades individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, “6+4+1”, por ejemplo, se refiere a la modalidad 6) que depende de la modalidad 4), que depende de la modalidad 1), p. ej., la modalidad “6+4+1” corresponde a la combinación farmacéutica de la modalidad 1) aún más limitada por las características de las modalidades 4) y 6).

Se pretende que las definiciones proporcionadas en la presente descripción se apliquen uniformemente a la materia como se define en cualquiera de las modalidades 1) a 36) y, “*mutatis mutandis*”, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, a menos que una definición expresamente establecida proporcione una definición más amplia o más estrecha. Se entiende bien que una definición o definición preferida de un término o expresión define y puede reemplazar al término o expresión respectivos

independientemente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o todos los otros términos o expresiones como se definen en la presente descripción.

Cualquier referencia en la presente descripción al ingrediente activo ponesimod, teriflunomida o leflunomida debe entenderse como una referencia a tal ingrediente activo en cualquier forma (en el caso de la teriflunomida también a la forma *E*-enólica y las mezclas de las formas *Z*-enólica y *E*-enólica, preferentemente a la forma *Z*-enólica) que es adecuada para usar en composiciones farmacéuticas, incluyendo el ingrediente activo en forma libre o sal farmacéuticamente aceptable, así como, p. ej., un hidrato o solvato de estos, o mezclas de cualquiera de las formas adecuadas. Tales formas también abarcan todos los tipos y variaciones polimórficas de formas cristalinas del ingrediente activo (o mezclas de cualquiera de estas formas cristalinas) que incluyen formas cristalinas del ingrediente activo en forma no iónica o iónica, opcionalmente junto con uno o más componentes orgánicos y/o inorgánicos en forma no iónica o iónica, como por ejemplo formas cristalinas del compuesto simple, así como hidratos, solvatos, y sales (que incluyen hidratos y solvatos de sales) del compuesto, y cocristales (cuando el ingrediente activo, o una sal de estos, pueden ser cristalizado con uno o más formadores de cocristales opcionalmente junto con agua y/o solvente), incluyendo cocristales iónicos, siempre que las formas cristalinas sean adecuadas para usarse en composiciones farmacéuticas.

En una modalidad preferida cualquier referencia al ingrediente activo ponesimod, teriflunomida o leflunomida se refiere a tal ingrediente activo en forma libre, es decir, no en forma de sal.

En otra modalidad preferida cualquier referencia a ponesimod se refiere a ponesimod en forma cristalina A o C, con la máxima preferencia en forma cristalina C. La preparación de las formas cristalinas A y C de ponesimod se describe en la patente núm. WO 2010/046835.

El término “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)” se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto sujeto y exhiben efectos toxicológicos mínimos no deseados. Tales sales incluyen sales de ácido orgánico o inorgánico y/o sales de adición de base dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto sujeto. Como referencia ver, por ejemplo, ' Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 and 'Pharmaceutical Salts and Co-crystals', Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

El término “combinación farmacéutica”, como se usa en la presente descripción, se relaciona con una combinación de dos o más, preferentemente, dos ingredientes activos, en donde los ingredientes activos se encuentran en una sola composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas.

El término “ingrediente activo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un componente farmacéuticamente activo de una composición farmacéutica. Los ejemplos de ingredientes activos, como se usan en la presente descripción, son ponesimod, teriflunomida y leflunomida.

El término “simultáneo” o “simultáneamente”, cuando se usa en relación con la administración de ingredientes activos o de composiciones farmacéuticas, significa que la administración de un primer ingrediente activo (o de una primera composición farmacéutica, respectivamente) está todavía en curso cuando se inicia la administración de un segundo ingrediente activo (o de una segunda composición farmacéutica, respectivamente). Particularmente, el término “simultáneo” o “simultáneamente” significa que ambos ingredientes activos (o ambas composiciones farmacéuticas, respectivamente) se administran al mismo tiempo, es decir, con el mismo tiempo de comienzo y final como es, por ejemplo, el caso de la administración de dos ingredientes activos comprendidos en una composición farmacéutica única.

El término “secuencial” o “secuencialmente”, cuando se usa en relación con la administración de ingredientes activos o de composiciones farmacéuticas, significa que la administración de un segundo ingrediente activo (o de una segunda composición farmacéutica, respectivamente) se comienza al menos una hora después de que se ha finalizado la administración de un primer ingrediente activo (o de una primera composición farmacéutica, respectivamente).

El término “separado” o “separadamente”, cuando se usa en relación con la administración de ingredientes activos o de composiciones farmacéuticas, significa que la administración de un segundo ingrediente activo (o de una segunda composición farmacéutica, respectivamente) se inicia una hora o más (y hasta aproximadamente doce horas, hasta aproximadamente 24 horas, o hasta aproximadamente 7 días) después de que se ha finalizado la administración de un primer ingrediente activo (o de una primera composición farmacéutica, respectivamente).

Las expresiones “para administrarse en combinación” o “para usar, en combinación” significa la administración simultánea, secuencial o separada, preferentemente secuencial, de las composiciones farmacéuticas/medicamentos.

El término “vía de administración”, como se usa en la presente descripción, se refiere a la ruta por la cual un ingrediente activo (p. ej., en forma de una composición farmacéutica en una forma de dosificación particular) entra en el cuerpo. Los ingredientes activos pueden administrarse por vía enteral (especialmente oral) o administración parenteral (incluida la aplicación tópica o por inhalación). Los ejemplos de formas de dosificación que pueden usarse para la administración de ingredientes activos son las tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, soluciones oleosas o acuosas inyectables o suspensiones, supositorios, cremas, gel, gotas para los ojos o la oreja, atomizador nasal, parches para la piel, o aerosoles. Se prefieren las formas de dosificación para administración oral, tales como tabletas, cápsulas, pastillas, soluciones o suspensiones. En caso de que ambos ingredientes activos están compuestos de composiciones

farmacéuticas separadas, dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse por la misma vía o por diferentes vías de administración que usan la misma forma de dosificación o alguna diferente. Con la máxima preferencia el ponesimod, teriflunomida y leflunomida se administran oralmente, especialmente en la forma de tabletas.

En aras de la claridad, recaer con esclerosis múltiple significa formas de esclerosis múltiple que incluye formas de esclerosis múltiple con recaídas. Ejemplos de esclerosis múltiple son la esclerosis múltiple remitente reincidente, la esclerosis múltiple secundaria progresiva con recaídas, y la esclerosis múltiple reincidente progresiva.

La producción de composiciones farmacéuticas puede efectuarse de manera que resultará familiar para cualquier persona con experiencia en la técnica (ver por ejemplo “The Science and Practice of Pharmacy”, de Remington, vigésimo primera edición (2005), parte 5, “Pharmaceutical Manufacturing” [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) aportando ponesimod y/o un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en teriflunomida y leflunomida, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores adecuados no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles sólidos o líquidos y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales. Las formulaciones particulares para teriflunomida se describen, en p. ej., la patente núm. WO 2011/032929.

Una dosis de mantenimiento preferida de ponesimod, cuando se administra sola, especialmente para el tratamiento de la esclerosis múltiple, es 20 mg por vía oral una

vez al día. La teriflunomida está aprobada para el tratamiento de pacientes con formas de esclerosis múltiple en dosis de 7 mg o 14 mg por vía oral una vez al día. La leflunomida está aprobada para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide activa a una dosis de mantenimiento de 10 mg a 20 mg por vía oral una vez al día y para el tratamiento de adultos con artritis psoriásica activa a una dosis de mantenimiento recomendada de 20 mg por vía oral una vez al día.

La dosificación óptima (es decir, la magnitud de la dosis y la frecuencia de la dosificación) para cada uno de los dos ingredientes activos de las combinaciones farmacéuticas de la presente invención puede variar dependiendo de la vía de administración, la forma de dosificación, la enfermedad o trastorno a tratar, y el segundo ingrediente activo aplicado particular. En particular, las combinaciones farmacéuticas, como las de la presente invención, que exhiben efectos beneficiosos adicionales, tales como la sinergia, tienen la ventaja de que, dependiendo de la especie seleccionada, la dosificación de los ingredientes activos de la combinación farmacéutica puede lograr una mejor eficacia mientras se mantiene un perfil de seguridad aceptable/comparable o incluso mejorado, o puede lograr eficacia no inferior mientras que mejora el perfil de seguridad en comparación con el que tenía cuando se administraba solo los ingredientes activos individuales de la combinación farmacéutica.

Además, la dosis y/o la frecuencia de dosificación pueden ser diferentes durante la fase inicial y la fase posterior del tratamiento para el primer y/o el segundo ingrediente activo de la combinación farmacéutica. Los regímenes de dosificación preferidos para

ponesimod se describen en las patentes núms. WO 2009/115954 y WO 2016/091996. En la artritis psoriásica, por ejemplo, el tratamiento con leflunomida se inicia con una dosis de carga de 100 mg una vez al día durante 3 días.

La presente invención también incluye ingredientes activos etiquetados isotópicamente, especialmente ingredientes activos etiquetados ^2H (deuterio), cuyos ingredientes activos son idénticos a los ingredientes activos de la presente invención, excepto que uno o más átomos se han reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente a la masa atómica que se encuentra usualmente en la naturaleza. Ingredientes activos etiquetados isotópicamente, especialmente ingredientes activos etiquetados ^2H (deuterio) y las sales farmacéuticamente aceptables de estos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con un isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, que da lugar, p. ej., a un aumento de la vida media in vivo que y/o una reducción de los requisitos de dosificación, y/o puede reducir la formación de metabolitos no deseados, p. ej., que dé lugar a un mejor perfil de seguridad. En una modalidad solo uno de los dos ingredientes activos de la combinación farmacéutica está etiquetado isotópicamente. En una modalidad preferida de la invención, los ingredientes activos no están etiquetados isotópicamente, o un ingrediente activo no está etiquetado isotópicamente y el otro ingrediente activo está etiquetado únicamente con uno o más átomos de deuterio, o ambos ingredientes activos están etiquetados cada uno únicamente con uno o más átomos de deuterio. En la máxima modalidad preferida, los ingredientes activos no están etiquetados

isotópicamente en lo absoluto. Los ingredientes activos etiquetados isotópicamente pueden prepararse de manera análoga a los métodos descritos para los ingredientes activos etiquetados no isotópicamente, pero usando la variación isotópica adecuada de reactivos adecuados o materiales de partida.

El término “aproximadamente” que se coloca antes de un valor numérico “X” se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende de X menos 10 % de X a X más 10 % de X.

Ensayo biológico:

La eficacia de la teriflunomida y el ponesimod en modelos monofásicos agudos de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) puede determinarse en un experimento piloto.

Las ratas hembra Lewis se inmunizan con una emulsión de proteína básica de mielina (MBP) que proviene del conejillo de Indias en adyuvante completo de Freund. Se inyecta un total de 200 microgramos de MBP por rata en dos sitios por vía subcutánea (pata derecha y base de la cola). En 10 días las ratas desarrollan signos de parálisis que se clasifican en una escala de 0 a 15 donde se evalúa la cola y cada extremidad individualmente de acuerdo con el método que describió originalmente Weaver A. et al., *FASEB J.*, 2005, 19(12): 1668-1670. La enfermedad tiene un curso monofásico agudo y es autorremitente. Generalmente, por el día 21 los puntajes clínicos alcanzan valores menores que 3,0.

Los grupos de 10 ratas se dosifican por vía oral comenzando el día de la inducción de la enfermedad (día 0) con dosis diferentes de teriflunomida en el rango entre 1 y 10 mg/kg una vez al día (q.d.) o con 30 mg/kg de ponesimod q.d. Los puntajes clínicos se evalúan diariamente y el desarrollo de la enfermedad se compara entre las ratas tratadas con el vehículo y las ratas que reciben teriflunomida o ponesimod (vehículo: 0,5 % de metilcelulosa/0,5 % de polisobarto 80/agua). Paralelamente, los pesos corporales de las ratas se monitorean diariamente para seguir la salud general. Los parámetros de hematología, incluidos los recuentos de linfocitos, se miden en 3 momentos de tiempo diferentes: 6 y 24 horas después de la administración forzada oral en el día 20 y al final del experimento en el día 21, 3 horas después de la dosificación. Pueden tomarse muestras de plasma para determinar la concentración del compuesto y para la medición de marcadores proteicos.

Con base en el primer experimento piloto descrito anteriormente, una dosis de teriflunomida se selecciona para la combinación eficacia experimento. La dosis seleccionada ejerce una eficacia parcial en los puntajes de EAE: un retraso fuerte de la aparición de la enfermedad sin afectar la gravedad de la enfermedad (dosis: 1 mg/kg). El ponesimod a una dosis de 30 mg/kg mostró una reducción parcial de linfocitos durante 24 horas.

La combinación eficacia experimento se realiza en el mismo modelo de EAE para ratas, como se describe para el primer experimento piloto. Consiste en cuatro grupos de tratamiento:

1. Vehículo (0,5 % de metilcelulosa/0,5 % de polisobarto 80/agua) q.d., desde el día 0
2. Teriflunomida (1 mg/kg) q.d., desde el día 0
3. Ponesimod (30 mg/kg) q.d., desde el día 0
4. Teriflunomida (1 mg/kg) q.d., desde el día 0 + ponesimod (30 mg/kg) q.d., desde el día 0

Los criterios de valoración en la vida y en la terminación son los mismos que se describen para el primer experimento piloto.

El objetivo de este experimento es mostrar que la combinación de una dosis de ponesimod, que es parcialmente eficaz en el recuento de linfocitos, muestra sinergia o beneficio añadido a una dosis de teriflunomida parcialmente eficaz en un modelo de EAE.

Los resultados del experimento de la eficacia de combinación se muestran en la Figura 1-4. Los datos recolectados en el experimento piloto son similares a los obtenidos en el estudio de combinación y, por lo tanto, se usan para aumentar el tamaño de los grupos en monoterapia con el fin de aumentar la sensibilidad como se describe en Bate S. et al., *PLoS One.*, 2014, 9(12): e114872. Como puede observarse a partir de la Figura 1, ambos compuestos solos, el ponesimod y la teriflunomida exhiben eficacia moderada en el proceso clínico de EAE en el modelo monofásico de EAE en ratas. El ponesimod (30 mg/kg) mostró un efecto moderado durante la fase ascendente (Figura 1) y una reducción en la pérdida de peso corporal (Figura 3 y Figura 4). La teriflunomida solo ejerce una eficacia parcial en los puntajes de EAE: un retraso fuerte de la aparición de la

enfermedad sin afectar la gravedad de la enfermedad (Figura 1 y Figura 2). Cuando se combinan, los dos compuestos se benefician entre sí. Como se muestra en la Figura 2, cuando se combinaron, los dos compuestos mostraron eficacia sinérgica en la gravedad de la enfermedad, donde el ponesimod o la teriflunomida solos no tuvieron efecto.