

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490632 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/137* (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2009.12.21

(54) СХЕМА ПРИЕМА АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА S1P

(31) 61/139,672; 61/218,530; 61/246,715

(32) 2008.12.22; 2009.06.19; 2009.09.29

(33) US

(62) 201100978; 2009.12.21

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Шмоудер Роберт (US), Дюмортье
Томас, Давид Оливье, Луби Майкл
(CH)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении описано введение модуляторов или агонистов рецептора S1P согласно схеме приема, в которой в течение первых дней лечения суточная доза является более низкой, чем стандартная суточная доза.

A1

202490632

202490632

A1

СХЕМА ПРИЕМА АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА S1P

Настоящее изобретение относится к схеме приема модулятора или агониста рецептора S1P. Более конкретно, настоящее изобретение относится к схеме приема, применяемой при лечении пациентов, которые страдают аутоиммунными заболеваниями или нарушениями, такими, например, как рассеянный склероз, с использованием модулятора или агониста рецептора S1P.

Модуляторы или агонисты рецептора S1P представляют собой соединения, которые функционируют (передают сигнал) в качестве агониста при связывании с одним или несколькими рецепторами сфингозин-1-фосфата, например, S1P1 - S1P8. Связывание агониста с рецептором S1P может приводить, например, к диссоциации внутриклеточных гетеротримерных G-белков с образованием G α -ГТФ и G $\beta\gamma$ -ГТФ, и/или повышенному фосфорилированию оккупированного агонистом рецептора и/или активации низлежащих путей передачи сигнала/киназ.

Модуляторы или агонисты рецептора S1P являются терапевтическими соединениями, которые можно применять для лечения различных состояний у млекопитающих, прежде всего у человека. Например, эффективность модуляторов или агонистов рецептора S1P в отношении предупреждения отторжения трансплантата была продемонстрирована в опытах на животных: на крысах (трансплантаты кожи, сердца, печени, тонкого кишечника), собаках (трансплантаты почки) и обезьянах (трансплантаты почки). Кроме того, благодаря их иммуномодулирующей способности, модуляторы или агонисты рецептора S1P можно применять также для лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В частности, была продемонстрирована эффективность агониста рецептора S1P FTY720 в отношении лечения рассеянного склероза у человека (соответствующие данные приведены, например в «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 R.L., Kappos L., Neurology, 14 октября 2008 г.;71(16), сс. 1261-1267; и в «Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis», Kappos L., Antel J., Comi G., Montalban X., O'Connor P., Polman C.H., Haas T., Korn A.A., Karlsson G., Radue E.W., FTY720 D2201 Study Group, N Engl J Med., 14 сентября 2006 г., 355(11), сс. 1124-1140.).

Рассеянный склероз является основной причиной обусловленной неврологическими факторами нетрудоспособности у молодых взрослых людей и наиболее часто встречающимся демиелинизирующим нарушением центральной нервной системы. Доступные в настоящее время терапии, такие как подходы, основанные на применении интерферона- β и глатирамера ацетата, обладают лишь слабой эффективностью и поэтому оказывают лишь незначительные воздействия на развитие заболевания. Кроме того, указанные биологические агенты вводят парентеральным путем, и они ассоциированы с определенными побочными

действиями, такими, например, как местные реакции в области инъекции и пиретические симптомы. Таким образом, существует выраженная медицинская необходимость в разработке эффективного осуществляемого оральным путем лечения рассеянного склероза.

Модуляторы или агонисты рецептора S1P могут оказывать негативное хронотропное действие, т.е. они могут снижать сердечный ритм, что описано, например, в «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 и Marie-Claude Bastien, J. Clin. Pharmacol., 46, 2006, с. 895. Введение FTY720 в количестве 1,25 мг может индуцировать снижение частоты сердечных сокращений примерно на 8 ударов в минуту (уд/мин).

Вследствие наличия такого побочного действия терапию с использованием модулятора или агониста S1P необходимо начинать под пристальным медицинским наблюдением для того, чтобы контролировать, что сердечный ритм поддерживается на приемлемом уровне. Это может требовать госпитализации пациентов, что сопряжено с повышением затрат и усложнением лечения.

Следовательно, существует необходимость в снижении негативного хронотропного побочного действия, которое может вызываться при введении модуляторов или агонистов рецептора S1P, при сохранении возможности введения доз, необходимых для лечения или предупреждения заболеваний, для которых предназначено соединение. Кроме того, существует необходимость в улучшении соблюдения пациентом режима и схемы лечения.

Краткое описание сущности изобретения

При создании изобретения неожиданно было установлено, что при введении модулятора или агониста рецептора S1P согласно определенной схеме приема можно снижать побочные действия, которые могут быть ассоциированы с введением таких соединений. Например, введение модулятора или агониста рецептора S1P согласно определенной схеме приема, предлагаемой в настоящем изобретении, позволяет существенно снижать или даже полностью устранять негативное хронотропное побочное действие. В частности, оно позволяет избегать резкого снижения частоты сердечных сокращений.

Введение модулятора или агониста рецептора S1P согласно определенной схеме приема, предлагаемой в настоящем изобретении, позволяет также существенно снижать или даже полностью устранять риски того, что у пациентов, принимающих модулятор или агонист рецептора S1P, будут возникать атриовентрикулярные (АВ) блокады или остановка сердца.

Кроме того, определенная схема приема, предлагаемая в настоящем изобретении, позволяет вводить модулятор или агонист рецептора S1P таким категориям пациентов, для которых в ином случае соотношение риск/польза может быть менее благоприятным. Такими пациентами являются, например, пациенты,

страдающие от сердечной недостаточности или аритмии или чувствительные к ней, пациенты с атриовентрикулярными блокадами высокой степени или синдромом слабости синусового узла, пациенты, в анамнезе которых имеются эпизоды обморока, или пациенты, подвергающиеся лечению бета-блокаторами или антиаритмической терапии, такие как пациенты, принимающие антиаритмические лекарственные средства; или пациенты, имеющие перерыв или отдых в поддерживающей схеме приема, например, отдых, составляющий более 4 дней, более 6, 8, 10, 12 или 14 дней.

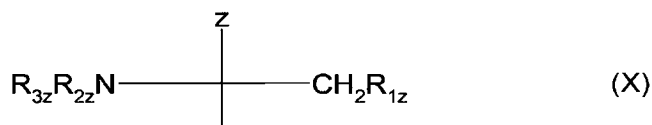
Схема приема, предлагаемая в настоящем изобретении, представляет собой схему, которую применяют на начальном этапе терапии с использованием модулятора или агониста рецептора S1P, позволяющую достигать диапазона стандартных терапевтических суточных доз модулятора или агониста рецептора S1P с минимальными негативными хронотропными действиями и/или вызывающими АВ-блокаду действиями, которые могут быть ассоциированы с терапией, основанной на применении модуляторов рецептора S1P.

Модуляторы или агонисты рецептора S1P

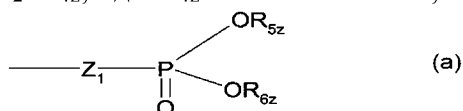
Предпочтительными агонистами или модуляторами рецептора S1P являются, например, соединения, которые помимо своей способности связываться с S1P обладают также способностью ускорять хоминг лимфоцитов. Например, соединения могут вызывать обусловленную перераспределением лимфоцитов из кровотока во вторичную лимфатическую ткань лимфопению, которая предпочтительно является обратимой, не вызывая генерализованной иммуносупрессии. При этом несенсибилизированные клетки не затрагиваются, и происходит стимуляция миграции CD4- и CD8-Т-клеток и В-клеток из крови в лимфатические узлы (LN) и бляшки Пейера (PP).

Модуляторы или агонисты рецептора S1P, как правило, представляют собой аналоги сфингозина, такие как 2-замещенные 2-аминопропан-1,3-диолевые или 2-аминопропанольные производные.

В одном из вариантов осуществления изобретения модулятор или агонист рецептора S1P представляет собой соединение, содержащее группу формулы X



в которой Z обозначает H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, фенил, фенил, замещенный OH, C₁-C₆алкил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C₃-C₈циклоалкил, фенил и фенил, замещенный OH, или CH₂-R_{4z}, где R_{4z} обозначает OH, ацилокси группу или остаток формулы (a)



в которой Z_1 обозначает прямую связь или O, предпочтительно O;

R_{5z} и R_{6z} каждый независимо друг от друга обозначает H или C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена;

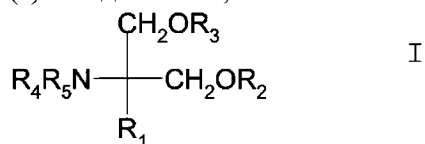
R_{1z} обозначает OH, ацилоксигруппу или остаток формулы (a); и R_{2z} и R_{3z} каждый независимо друг от друга обозначает H, C_1 - C_4 алкил или ацил.

Группа формулы X представляет собой функциональную группу, присоединенную в виде концевой группы к фрагменту, который может быть гидрофильным или липофильным и содержит один или несколько алифатических, алициклических, ароматических и/или гетероциклических остатков. Образовавшаяся молекула функционирует в качестве модулятора/агониста при связывании с одним или несколькими рецепторами сфингозин-1-фосфата.

Соответственно, по меньшей мере один из Z и R_{1z} представляет собой или содержит остаток формулы (a).

Примерами соответствующих агонистов или модуляторов рецептора S1P являются:

(I) соединения, описанные в EP 627406 A1, например, соединение формулы I



в которой R_1 обозначает прямую или разветвленную (C_{12} - C_{22})цепь,

- где цепь может содержать связь или гетероатом, выбранную/выбранный из двойной связи, тройной связи, O, S, NR_6 , где R_6 обозначает H, C_1 - C_4 алкил, арил- C_1 - C_4 алкил, ацил или (C_1 - C_4 алкокси)карбонил и карбонил, и/или

- может содержать в качестве заместителя C_1 - C_4 алкоксигруппу, C_2 - C_4 алкенилоксигруппу, C_2 - C_4 алкинилоксигруппу, арил- C_1 - C_4 алкилоксигруппу, ацил, C_1 - C_4 алкиламиногруппу, C_1 - C_4 алкилтиогруппу, ациламиногруппу, C_1 - C_4 алкоксикарбонил, C_1 - C_4 алкоксикарбониламиногруппу, ацилоксигруппу, C_1 - C_4 алкилкарбамоил, нитрогруппу, галоген, аминогруппу, гидроксиминогруппу, гидроксигруппу или карбоксигруппу; или

R_1 обозначает

- фенилалкил, где алкил представляет собой прямую или разветвленную углеродную (C_6 - C_{20})цепь; или

- фенилалкил, где алкил представляет собой прямую или разветвленную углеродную (C_1 - C_{30})цепь, где фенилалкил замещен

- прямой или разветвленной углеродной (C_6 - C_{20})цепью, необязательно замещенной галогеном,

- (C_6 - C_{20})алкоксигруппой с прямой или разветвленной цепью, необязательно замещенной галогеном,

- прямой или разветвленной (C_6 - C_{20})алкенилоксигруппой,

- фенил-С₁-С₁₄алкоксигруппой, галофенил-С₁-С₄алкоксигруппой, фенил-С₁-С₁₄алкокси-С₁-С₁₄алкилом, фенокси-С₁-С₄алкоксигруппой или фенокси-С₁-С₄алкилом,

- циклоалкилалкилом, замещенным С₆-С₂₀алкилом,

- гетероарилалкилом, замещенным С₆-С₂₀алкилом,

- гетероциклическим С₆-С₂₀алкилом или

- гетероциклическим алкилом, замещенным С₂-С₂₀алкилом,

и в которой

алкильный фрагмент может иметь:

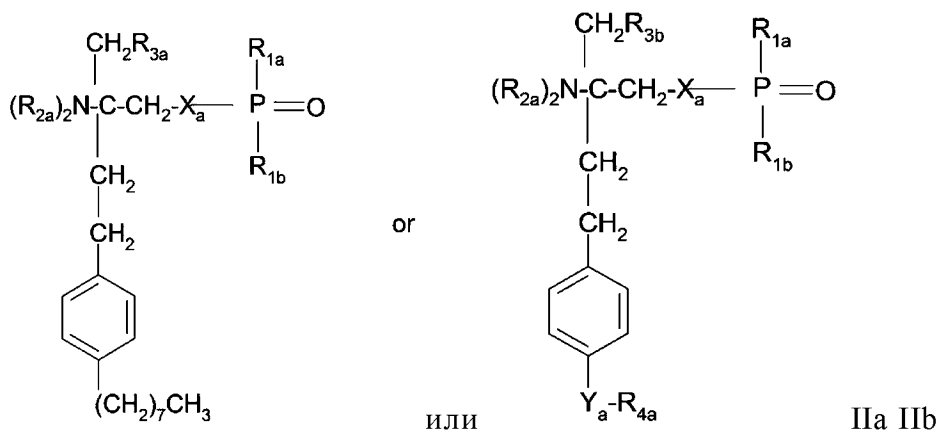
- в углеродной цепи связь или гетероатом, выбранную/выбранный из двойной связи, тройной связи, О, S, сульфонила, сульфонил или NR₆, где R₆ имеет указанные выше значения, и

- в качестве заместителя С₁-С₄алкоксигруппу, С₂-С₄алкенилоксигруппу, С₂-С₄алкинилоксигруппу, арил-С₁-С₄алкилоксигруппу, ацил, С₁-С₄алкиламиногруппу, С₁-С₄алкилтиогруппу, ациламиногруппу, С₁-С₄алкоксикарбонил, С₁-С₄алкоксикарбониламиногруппу, ацилоксигруппу, С₁-С₄алкилкарбамоил, нитрогруппу, галоген, аминогруппу, гидроксигруппу или карбоксигруппу, и

R₂, R₃, R₄ и R₅ каждый независимо друг от друга обозначает H, С₁-С₄алкил или ацил,

или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат;

(II) соединения, описанные в WO 02/18395, например, соединение формулы Па или Iib



в которой X_a обозначает O, S, NR_{1s} или группу -(CH₂)_{na}-, где группа является незамещенной или замещена 1-4 атомами галогена; n_a обозначает 1 или 2, R_{1s} обозначает H или С₁-С₄алкил, где алкил является незамещенным или замещен галогеном; R_{1a} обозначает H, OH, С₁-С₄алкил или O-С₁-С₄алкил, где алкил является незамещенным или замещен 1-3 атомами галогена; R_{1b} обозначает H, OH или С₁-С₄алкил, где алкил является незамещенным или замещен галогеном; R_{2a} каждый независимо друг от друга выбран из H или С₁-С₄алкила, где алкил является незамещенным или замещен галогеном; R_{3a} обозначает H, OH, галоген или O-С₁-С₄алкил, где алкил является незамещенным или замещен галогеном; и R_{3b} обозначает

H, OH, галоген, C₁-C₄алкил, где алкил является незамещенным или замещен гидроксигруппой, или O-C₁-C₄алкил, где алкил является незамещенным или замещен галогеном; Y_a обозначает -CH₂-, -C(O)-, -CH(OH)-, -C(=NOH)-, O или S, и R_{4a} обозначает C₄-C₁₄алкил или C₄-C₁₄алкенил;

или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

Следует иметь в виду, что когда соединения формулы I или IIa, или IIb имеют один или более асимметричных центров в молекуле, то под объем настоящего изобретения подпадают различные оптические изомеры, а также рацематы, диастереоизомеры и их смеси. Когда в соединениях формулы IIa или IIb, атом углерода, несущий аминогруппу, является асимметричным, то предпочтительно этот атом углерода находится в R-конфигурации.

Соединения формулы I, IIa или IIb могут существовать в свободной форме или в форме соли. Примерами фармацевтически приемлемых солей соединений формулы I, IIa или IIb являются соли с неорганическими кислотами, такие, как гидрохлорид, гидробромид и сульфат, соли с органическими кислотами, такие как ацетат, фумарат, малеат, бензоат, цитрат, малат, метансульфонат и бензолсульфонат, или, когда это является целесообразным, соли с металлами, такими, как натрий, калий, кальций и алюминий, соли с аминами, такими, как триэтиламин, и соли с двухосновными аминокислотами, такими, как лизин. Соединения и соли, входящие в комбинацию, предлагаемую в настоящем изобретении, могут находиться в форме гидратов и сольватов.

Указанные выше понятия имеют следующие значения:

- ацил может представлять собой остаток R_y-CO-, где R_y обозначает C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, фенил или фенил-C₁-C₄алкил;

- если не указано иное, то алкил, алкоксигруппа, алкенил или алкинил могут иметь прямую или разветвленную цепь;

- арил может представлять собой фенил или нафтил, предпочтительно фенил;

- «гетероциклическая группа» представляет собой 5-7-членную гетероциклическую группу, имеющую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из S, O и N. Примерами таких гетероциклических групп являются указанные выше гетероарильные группы и гетероциклические соединения, соответствующие частично или полностью гидрированным гетероарильным группам, например, фурил, тиенил, пирролил, азепинил, пирозолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, триазолил, тетразолил, тиадиазолил, пиранил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, пирролил, имидазолидинил, пирозолидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил или пирозолидинил. Предпочтительными гетероциклическими группами являются 5-или 6-членные гетероарильные группы, и

наиболее предпочтительной гетероциклической группой является морфолинильная, тиоморфолинильная или пиперидинильная группа.

Когда в соединениях формулы I углеродная цепь R₁ является замещенной, то предпочтительно она замещена галогеном, нитрогруппой, аминогруппой, гидроксигруппой или карбоксигруппой. Когда углеродная цепь содержит необязательно замещенный фенилен, то предпочтительно углеродная цепь является незамещенной. Когда фениленовый фрагмент является замещенным, то предпочтительно он замещен галогеном, нитрогруппой, аминогруппой, метоксигруппой, гидроксигруппой или карбоксигруппой.

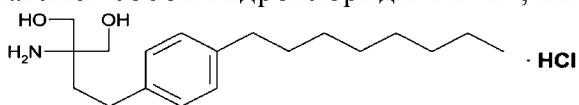
Предпочтительными соединениями формулы I являются соединения, в которых R₁ обозначает C₁₃-C₂₀алкил, необязательно замещенный нитрогруппой, галогеном, аминогруппой, гидроксигруппой или карбоксигруппой, и более предпочтительно соединения, в которых R₁ обозначает фенилалкил, замещенный C₆-C₁₄алкильной цепью, необязательно замещенной галогеном, и алкильный фрагмент представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой. Более предпочтительно R₁ обозначает фенил-C₁-C₆алкил, замещенный на фенильном фрагменте прямой или разветвленной, предпочтительно прямой, C₆-C₁₄алкильной цепью. C₆-C₁₄алкильная цепь может находиться в орто-, мета- или пара-положении, предпочтительно в пара-положении.

Предпочтительно каждый из R₂ - R₅ представляет собой H.

Предпочтительным соединением формулы I является 2-амино-2-тетрадецил-1,3-пропандиол.

Наиболее предпочтительным агонистом рецептора S1P формулы I является FTY720, т.е. 2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли (ниже в настоящем описании обозначен как Соединение А), или его пролекарство.

В одном из вариантов осуществления изобретения агонист формулы I представляет собой гидрохлорид FTY720, имеющий следующую формулу:



Предпочтительным соединением формулы Ia является FTY720-фосфат (Соединение Б) (R_{2a} обозначает H, R_{3a} обозначает OH, X_a обозначает O, R_{1a} и R_{1b} обозначают OH).

Предпочтительным соединением формулы Ib является Соединение В-фосфат (R_{2a} обозначает H, R_{3b} обозначает OH, X_a обозначает O, R_{1a} и R_{1b} обозначают OH, Y_a обозначает O и R_{4a} обозначает гептил).

Согласно следующему варианту осуществления изобретения агонист или модулятор рецептора S1P, предназначенный для применения согласно схеме приема, предлагаемой в изобретении, может обладать также избирательным действием в

отношении рецептора S1P₁. Например, он может представлять собой соединение, которое обладает по меньшей мере в 20 раз, например, в 100, 500, 1000 или 2000 раз более высоким избирательным действием в отношении рецептора S1P₁ по сравнению с действием в отношении рецептора S1P₃, оцениваемым по соотношению значения EC₅₀ для связывания с рецептором S1P₁ и значения EC₅₀ для связывания с рецептором S1P₃, которые измеряют с помощью анализа связывания ³⁵S-ГТФγS, и где указанное соединение характеризуется значением EC₅₀ для связывания с рецептором S1P₁, составляющим 100нМ или менее при оценке с помощью анализа связывания ³⁵S-ГТФγS.

Анализ связывания ³⁵S-ГТФγS описан в WO 03/097028 и его осуществляют согласно следующему протоколу:

Эксперименты по связыванию ГТФγS осуществляют согласно методу, описанному у D.S. Im и др., Mol. Pharmacol., 57, 2000, с. 753. Опосредуемое лигандом связывание ГТФγS с G-белками измеряют в ГТФ-связывающем буфере (концентрации в мМ: 50 HEPES, 100 NaCl, 10 MgCl₂, pH 7,5) с использованием 25 мкг препарата мембран, полученного из кратковременно трансфектированных клеток HEK293. Лиганд добавляют к мембранам в присутствии 10мкМ ГДФ и 0,1нМ [³⁵S]ГТФγS (1200 Ки/ммоль) и инкубируют при 30°C в течение 30 мин. Связанный ГТФγS отделяют от несвязанного с помощью харвестера типа Brandel (Гейтерсбург, шт. Мэриленд) и подсчет радиоактивности осуществляют с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика.

Схема приема

Как указано выше, в настоящем изобретении предложена новая схема приема, адаптированная для минимизации негативных хронотропных действий и/или действий, вызывающих АВ-блокаду, которые могут быть ассоциированы с терапией, основанной на применении модулятора или агониста рецептора S1P.

Воздействия на сердечную функцию включают АВ-блокады, к которым относятся АВ-блокады первой степени (например, при которых PR-интервалы (интервалы между сердечными сокращениями) превышают 0,2 с) и АВ-блокады второй степени, например, АВ-блокады первой степени. Воздействия на сердечную функцию включают паузы между сердечными сокращениями, например, паузы между сердечными сокращениями, превышающие 2 с.

В изобретении предложено применение модулятора или агониста рецептора S1P для изготовления лекарственного средства, где указанное лекарственное средство вводят таким образом, чтобы в течение начального периода лечения доза являлась более низкой, чем стандартная суточная доза, и затем дозу повышают, необязательно ступенчатым образом или лишь один раз, до тех пор, пока доза не достигнет стандартной суточной дозы. После этого лечение предпочтительно продолжают с использованием стандартной суточной дозы модулятора или агониста рецептора S1P.

Предпочтительно в течение начального периода лечения лекарственное средство вводят согласно схеме приема, при которой суточное снижение частоты сердечных сокращения (например, средней или минимальной суточной частоты сердечных сокращения) находится на приемлемом или незначительном с клинической точки зрения уровне, или при которой синусовый ритм у пациента остается нормальным. Например, суточное снижение частоты сердечных сокращений (например, средней или минимальной суточной частоты сердечных сокращений) может составлять менее чем примерно 4 уд/мин, например, менее чем примерно 3 уд/мин или менее чем примерно 2 уд/мин.

Понятие «нормальный синусовый ритм» относится к синусовому ритму у пациента, не подвергающегося лечению. Оценка нормального синусового ритма находится в компетенции врача. Нормальный синусовый ритм, как правило, приводит к частоте сердечных сокращений, составляющей от 60 до 100 уд/мин.

Предпочтительно в течение начального периода лечения доза является более низкой, чем стандартная суточная доза, и затем дозу повышают, необязательно ступенчатым образом или лишь один раз, до тех пор, пока доза не достигнет стандартной суточной дозы. После этого лечение предпочтительно продолжают с использованием стандартной суточной дозы модулятора или агониста рецептора S1P.

В контексте изобретения понятие «начальный период лечения» относится к периоду, в течение которого модулятор или агонист рецептора S1P вводят в дозе, более низкой, чем стандартная суточная доза. Предпочтительно «начальный период лечения» начинается с момента первого введения модулятора или агониста рецептора S1P.

Продолжительность начального периода лечения может варьироваться. В одном из вариантов осуществления изобретения начальный период лечения составляет вплоть до 10 дней, например, примерно одну неделю. В другом варианте осуществления изобретения начальный период лечения составляет от 5 до 14 дней, например, от 4 до 12 дней. В следующем варианте осуществления изобретения начальный период лечения составляет от 7 до 10 дней. Еще в одном варианте осуществления изобретения начальный период лечения составляет от 4 до 7 дней. В других вариантах осуществления изобретения начальный период лечения выбирают таким образом, чтобы его продолжительность составляла 10 дней или 9 дней, или 8 дней, или 7 дней, или 6 дней, или 5 дней, или 4 дня.

Как указано выше, стандартная суточная доза (которую называют также стандартным суточным количеством) относится к необходимой суточной поддерживающей дозе лекарственного средства, которую вводят пациенту с целью лечения или предупреждения заболевания, подлежащего лечению, или которое требуется предупредить. Обычно стандартная суточная доза соответствует терапевтически эффективной дозе.

Терапевтически эффективная доза (которую называют также как терапевтическая доза) относится к дозе модулятора или агониста рецептора S1P, которая необходима для эффективного лечения соответствующего заболевания или состояния (т.е. для того, чтобы у индивидуума наблюдалось уменьшение признаков или симптомов возобновления заболевания, подлежащего лечению или предупреждению, и предпочтительно полностью отсутствовали признаки или симптомы).

В течение начального периода лечения можно вводить модулятор или агонист рецептора S1P в дозе, которая является более низкой, например, более низкой вплоть до 10 раз, например, более низкой вплоть до 8 раз, например, более низкой вплоть до 4 раз, чем стандартная суточная поддерживающая доза, например, терапевтическая доза.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к применению модулятора или агониста рецептора S1P для изготовления лекарственного средства, где указанное лекарственное средство вводят таким образом, чтобы в течение начального периода лечения (например, в течение первых 10 дней лечения, например, в течение первой недели лечения или в течение первых 5-14 дней лечения, первых 4-12 дней лечения, или первых 7-10 дней лечения, или первых 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 дней лечения) доза указанного модулятора или агониста рецептора S1P была более низкой вплоть до 10 раз, например, более низкой вплоть до 5 раз, чем стандартная суточная доза, например, терапевтическая доза. Затем в течение указанного выше начального периода лечения дозу необязательно повышают ступенчатым образом вплоть до достижения стандартной суточной дозы, например, терапевтической дозы.

Предпочтительными лекарственными средствами являются лекарственные средства, предназначенные для пациентов, страдающих хроническими длительными заболеваниями, такими как аутоиммунные заболевания, например, рассеянный склероз, полимиозит, люпус-нефрит, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника или псориаз. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственные средства представляют собой лекарственные средства, предназначенные для лечения пациентов, страдающих рассеянным склерозом, например, рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (RRMS) или первичным прогрессирующим рассеянным склерозом (PPMS), например, пациентов, страдающих RRMS.

Схема приема, предлагаемая в настоящем изобретении, наиболее пригодна для лечения пациентов, имеющих риск возникновения сердечных побочных действий, например, пациентов, имеющих риск развития сердечной недостаточности, аритмий, пациентов с атриовентрикулярными блокадами высокой степени или синдромом слабости синусового узла, пациентов, в анамнезе которых имеются эпизоды обморока, или пациентов, требующих или подвергающихся

лечению бета-блокаторами, или пациентов, требующих или подвергающихся антиаритмической терапии, таких как пациенты, подвергающиеся лечению с использованием антиаритмических лекарственных средств класса Ia (таких, например, как хинидин, прокаинамид) или класса III (таких, например, как амиодарон, соталол).

Примером стандартной суточной дозы соединения А (или Б) может являться суточная доза, составляющая вплоть до 5 мг, например, доза может составлять от 0,5 до 5 мг, например, от 0,5 до 2 мг. В конкретном варианте осуществления изобретения стандартная суточная доза составляет примерно 1,25 мг. В другом варианте осуществления изобретения стандартная суточная доза составляет примерно 0,5 мг.

Предпочтительно в течение начального периода лечения дозу модулятора или агониста рецептора S1P повышают ступенчатым образом на определенную величину вплоть до достижения стандартной суточной дозы модулятора или агониста рецептора S1P. Предпочтительно в течение указанного выше начального периода лечения, например, в течение первых 10 дней, например, 1-9 дней, например, в течение первой недели лечения, дозу модулятора или агониста рецептора S1P повышают, при этом приросты составляют от примерно 1,5 до примерно 3,5 раз, например, от 2 до 3 раз, например, 2 раза, например, примерно 1,5 раза.

Например, в течение начального периода доза может быть примерно в 10 раз более низкой или примерно в 8 раз более низкой, или примерно в 5 более низкой, или примерно в 3 раза более низкой, примерно в 2 раза более низкой или примерно в 1,5 более низкой, чем стандартная суточная доза, например, терапевтическая доза. Как правило, начальная доза, которую вводят в течение начального периода лечения, является примерно в 10 раз более низкой, чем стандартная суточная доза, например, терапевтическая доза, и затем ее повышают на соответствующие величины до достижения суточной дозы, которая является примерно в 5 раз более низкой, чем стандартная суточная доза, а затем примерно в 2,5 раза более низкой, чем стандартная суточная доза. После этого переходят к лечению с использованием стандартной суточной дозы.

В другом варианте осуществления изобретения начальная доза, которую вводят в течение указанного выше начального периода лечения, является примерно в 4 раза более низкой, чем стандартная суточная доза, например, терапевтическая доза, и затем ее повышают на соответствующие величины до достижения суточной дозы, которая является примерно в 2 раза более низкой, чем стандартная суточная доза. После этого переходят к лечению с использованием стандартной суточной дозы.

Одну и ту же дозу можно вводить в течение первых 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 дней лечения до повышения дозы, предпочтительно в течение первых 2-4 дней лечения. Как правило, каждую последующую увеличенную дозу вводят в течение 1, 2, 3, 4 или 5 дней. В конкретном варианте осуществления изобретения каждую

последующую повышенную на определенную величину дозу вводят в течение 2 или 3 дней.

В течение начального периода лечения, т.е. до начала введения стандартной суточной дозы, одну и ту же начальную дозу можно вводить в течение первых 1-7 дней, например, в течение 2-5 дней, например, в течение первых 2 дней, перед осуществлением дальнейшего повышения дозы на соответствующие величины один или несколько раз вплоть до достижения стандартной суточной дозы.

Можно осуществлять одно или несколько повышений дозы, например, вплоть до 10 повышений дозы, например, вплоть до 8 повышений дозы, например, вплоть до 6 повышений дозы, например, вплоть до 5 повышений дозы, например, вплоть до 4 повышений дозы, вплоть до 3 повышений дозы, перед началом введения стандартной суточной дозы. Например, можно осуществлять от 1 до 10, например, от 1 до 8, например, от 1 до 3, например, от 2 до 8, например, от 3 до 6 повышений дозы.

В одном из вариантов осуществления изобретения суточную дозу устанавливают на основе последовательности Фибоначчи, а именно, доза, которую вводят в конкретный день, представляет собой сумму доз, которые вводили в два предыдущих дня. В одном из вариантов этого объекта изобретения допускаются определенные отклонения от указанной схемы. Например, доза, которую вводят в конкретный день, может представлять собой сумму доз, которые вводили в два предыдущих дня, $\pm 40\%$, например, $\pm 30\%$, например, $\pm 20\%$ или $\pm 10\%$.

Например, первое повышение дозы можно осуществлять в период с 2 по 5 день, например, в период с 2 по 4 день, например, в день 2, день 3, день 4 или день 5 после введения первой дозы. Второе повышение дозы, если оно имеет место, можно осуществлять в период с 4 по 10 день, например, в период с 4 по 6 день, например, в день 5 после введения первой дозы. Третье повышение дозы, если оно имеет место, можно осуществлять в период с 6 по 10 день, например, в день 6 или 7 после введения первой дозы.

В одном из вариантов осуществления изобретения осуществляют только одно или два повышения дозы перед началом введения стандартной суточной дозы, например, терапевтической дозы.

В конкретном варианте осуществления изобретения агонист рецептора S1P представляет собой Соединение А или Соединение Б, например, FTY720, или его фармацевтически приемлемую соль, например, гидрохлорид FTY720.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения наибольшая начальная доза модулятора или агониста рецептора S1P (например, Соединения А, Соединения Б или его соли) составляет от 0,01 до 0,30 мг, например, от 0,125 до 0,25 мг, предпочтительно 0,125 или 0,1 мг.

Наиболее предпочтительно доза модулятора или агониста рецептора S1P (например, Соединения А, Соединения Б или его соли, например, гидрохлорида

FTY720) в течение указанного выше начального периода лечения составляет от 0,125 до 1,25 мг или от 0,1 до 0,5 мг, или от 0,125 до 0,5 мг, или от 0,25 до 0,5 мг.

Например, в течение начального периода, например, в течение первых 10 дней, можно использовать схему 0,125 мг/0,25 мг/0,5 мг соответственно. После этого лечение продолжают с использованием стандартной суточной дозы, например, дозы, составляющей 1,25 мг. Такая схема наиболее пригодна для введения соединения А.

В альтернативном варианте можно применять схему, предусматривающую введение начальной дозы, составляющей 0,125 мг, которую затем повышают в течение начального периода лечения до достижения суточной дозы, составляющей 0,25 мг. После этого лечение продолжают с использованием стандартной суточной дозы, составляющей, например 0,5 мг. И в этом случае указанная схема наиболее пригодна для введения соединения А.

В ряде других конкретных или альтернативных вариантов осуществления настоящего изобретения предложены также:

1.1 Применение модулятора или агониста рецептора S1P, индуцирующего негативное хронотропное действие на частоту сердечных сокращений, например, соединения А или Б, или его соли или пролекарства, предпочтительно соединения А, его соли или пролекарства, для изготовления лекарственного средства, где указанное лекарственное средство вводят индивидууму таким образом, чтобы суточное снижение частоты сердечных сокращений (например, средней суточной частоты сердечных сокращений) составляло примерно 2 уд/мин или менее.

1.2 Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А или Б, или его соли или пролекарства, предпочтительно соединения А, его соли или пролекарства, для изготовления лекарственного средства, где указанное лекарственное средство вводят индивидууму таким образом, чтобы в день терапевтического введения указанного модулятора или агониста рецептора S1P снижение частоты сердечных сокращений (например, средней суточной частоты сердечных сокращений) составляло примерно 2 уд/мин или менее.

1.3 Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А или Б, или его соли или пролекарства, предпочтительно соединения А, его соли или пролекарства, для изготовления лекарственного средства, где указанное лекарственное средство вводят в течение начального периода, например, в течение первых 10 дней лечения или в течение первой недели лечения, в дозе, которая является более низкой, чем стандартная доза, например, более низкой вплоть до 10 раз, например, более низкой вплоть до 4 раз, чем стандартная суточная доза. Затем дозу указанного агониста рецептора S1P необязательно повышают ступенчатым образом вплоть до достижения стандартной суточной дозы, например, терапевтической дозы.

В течение начального периода лечения, например, в течение первых 10 дней, например, 9 дней, например, в течение первой недели, суточная доза модулятора или

агониста рецептора S1P является более низкой, чем стандартная доза, и ее повышают ступенчатым образом вплоть до 6 раз, например, три раза, например, два раза, вплоть до достижения стандартной суточной дозы указанного модулятора или агониста рецептора S1P и после этого продолжают лечение с использованием стандартной суточной дозы указанного модулятора или агониста рецептора S1P.

1.4. Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А или Б, или его соли или пролекарства, предпочтительно соединения А, его соли или пролекарства, для изготовления лекарственного средства, где указанное лекарственное средство вводят в течение начального периода лечения, например, в течение первых 10 дней лечения, например, в течение первой недели лечения, таким образом, чтобы доза указанного модулятора или агониста рецептора S1P являлась более низкой в 10; 5 и 2-3 раза соответственно, чем стандартная суточная доза, и после этого продолжают лечение с использованием стандартной суточной дозы модулятора или агониста рецептора S1P.

1.5 Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А или Б, или его соли или пролекарства, предпочтительно соединения А, его соли или пролекарства, для изготовления лекарственного средства, где указанное лекарственное средство вводят в течение начального периода, например, в течение первых 10 дней лечения или в течение первой недели лечения, таким образом, чтобы доза указанного модулятора или агониста рецептора S1P была более низкой, чем стандартная суточная доза в 4 и 2 раза соответственно, и после этого продолжают лечение с использованием стандартной суточной дозы модулятора или агониста рецептора S1P.

1.6 Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А или В, или его соли или пролекарства, предпочтительно соединения А, его соли или пролекарства, для изготовления лекарственного средства, где указанное лекарственное средство вводят в течение начального периода, например, в течение первых 10 дней лечения или в течение первой недели лечения, таким образом, чтобы доза указанного модулятора или агониста рецептора S1P возрастала по сравнению с начальной дозой, которая является более низкой в 10 раз, чем стандартная суточная доза, до дозы, которая ниже стандартной суточной дозы в 1,5-3 или 2-3 раза, и после этого продолжают лечение с использованием стандартной суточной дозы модулятора или агониста рецептора S1P.

1.7 Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А или Б, или его соли или пролекарства, предпочтительно соединения А, его соли или пролекарства, для изготовления лекарственного средства, где указанное лекарственное средство вводят таким образом, чтобы в течение первых 2-4 дней лечения доза указанного модулятора или агониста рецептора S1P не превышала 1/10 или не превышала 1/4 стандартной суточной дозы модулятора или агониста рецептора S1P.

1.8 Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А или Б, или его соли или пролекарства, предпочтительно соединения А, его соли или пролекарства, для изготовления лекарственного средства, где указанное лекарственное средство вводят таким образом, чтобы в течение первых 2-4 дней лечения доза указанного модулятора или агониста рецептора S1P не превышала 10% или не превышала 25% стандартной суточной дозы модулятора или агониста рецептора S1P.

1.9 Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А или Б, или его соли или пролекарства, для изготовления лекарственного средства, где указанное лекарственное средство вводят таким образом, чтобы в течение первых 10 дней, например, 9 дней лечения, доза указанного модулятора или агониста рецептора S1P была более низкой, чем стандартная суточная доза указанного модулятора или агониста рецептора S1P, и затем дозу повышают таким образом, чтобы после увеличения дозы, осуществляемого несколько раз, вплоть до 10 раз, например, вплоть до 6 раз, например, два или три раза, вводимая доза достигала уровня стандартной суточной дозы, после чего продолжают лечение с использованием стандартной суточной дозы агониста рецептора S1P.

1.10 Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А или Б, или его соли или пролекарства, предпочтительно соединения А, его соли или пролекарства, для изготовления лекарственного средства, где указанное лекарственное средство вводят индивидууму таким образом, чтобы ограничивать или снижать до незначительного с клинической точки зрения уровня возможный риск возникновения АВ-блокады. Затем предпочтительно осуществляют применение согласно п.п. 1.1-1.9.

1.11 Применение модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А или В, или его соли или пролекарства, предпочтительно соединения А, его соли или пролекарства, для изготовления лекарственного средства, где указанное лекарственное средство вводят индивидууму таким образом, чтобы синусовый ритм сохранялся на нормальном уровне. Затем предпочтительно осуществляют применение согласно п.п. 1.1-1.9.

1.12 Применение по п.п. 1.1-1.11, где начальный период лечения составляет вплоть до 10 дней, например, вплоть до 8 дней, например, одну неделю.

1.13 Применение по п.п. 1.1-1.12, где лекарственное средство вводят пациенту, имеющему риск возникновения сердечной недостаточности.

1.14 Применение по п.п. 1.1-1.12, где лекарственное средство вводят пациенту, имеющему риск возникновения АВ-блокады.

1.15 Применение по п.п. 1.1-1.12, где лекарственное средство вводят пациенту, у которого проявляются симптомы из группы, включающей головокружение, утомляемость, учащенное сердцебиение.

1.16 Применение по п.п. 1.1-1.12, где лекарственное средство вводят пациенту, имеющему атриовентрикулярные блокады высокой степени или синдром слабости синусового узла.

1.17 Применение по п.п. 1.1-1.12, где лекарственное средство вводят пациенту, имеющему аритмии, например, требующему или подвергающемуся лечению с использованием антиаритмических лекарственных средств класса Ia (таких, например, как хинидин, прокаинамид) или класса III (таких, например, как амиодарон, соталол).

1.18 Применение по п.п. 1.1-1.12, где лекарственное средство вводят пациенту, требующему или подвергающемуся терапии с использованием бета-блокаторов.

1.19 Применение по п.п. 1.1-1.18, где лекарственное средство вводят пациенту, например, пациенту, страдающему рассеянным склерозом, где введение модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А или Б, или его соли или пролекарства, предпочтительно соединения А, его соли или пролекарства, было прервано на период, превышающий 10 дней, например, превышающий 12 дней, например, превышающий 14 дней.

1.20 Применение FTY720, его соли или пролекарства для изготовления лекарственного средства, где указанное лекарственное средство вводят после указанного выше начального периода в суточной дозе, составляющей примерно 1,25 мг или примерно 0,5 мг или менее, как указано выше.

1.21 Применение по п.п. 1.1-1.20 для лечения хронических длительных заболеваний, таких как аутоиммунное заболевание, например, рассеянный склероз, например, RRMS.

1.22 Применение FTY720 (Соединение А), Соединения Б или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения аутоиммунных заболеваний, где перед началом введения FTY720, Соединения Б или его фармацевтически приемлемой соли в стандартной суточной дозе осуществляют в течение указанного выше начального периода лечения (составляющего, например, вплоть до 10 дней) введение FTY720, Соединения Б или его фармацевтически приемлемой соли в суточной дозе, более низкой, чем стандартная суточная доза.

1.23 Применение по п. 1.22, в котором стандартная суточная доза составляет от примерно 0,5 до примерно 1,25 мг.

1.24 Применение по п. 1.23, в котором в течение начального периода лечения вводят начальную суточную дозу, составляющую 0,125 мг, которую затем повышают до 0,25 мг и затем еще раз повышают до 0,5 мг, и после этого продолжают лечение с использованием стандартной суточной дозы, составляющей, например, 1,25 мг.

1.25 Применение по п. 1.23, в котором в течение начального периода лечения вводят начальную суточную дозу, составляющую 0,125 мг, которую затем повышают

до 0,25 мг, и после этого продолжают лечение с использованием стандартной суточной дозы, составляющей, например, 0,5 мг.

Усовершенствование метода лечения с использованием модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А, Б или его соли или пролекарства, заключается в том, что указанный модулятор или агонист рецептора S1P вводят таким образом, чтобы в течение начального периода лечения, например, в течение первых 10 дней, например, 9 дней, например, в течение первой недели лечения, доза являлась более низкой, чем стандартная доза, например, более низкой в 10 раз, например, более низкой в 5 раз, например, более низкой в 4 раза, например, более низкой в 2-3 раза, например, более низкой в 2 раза, чем стандартная суточная доза, и затем ее повышают необязательно ступенчатым образом вплоть до достижения стандартной суточной дозы. После этого продолжают лечение с использованием стандартной эффективной суточной дозы.

Кроме того, в изобретении предложены:

2.1 Способ лечения пациента, который нуждается в этом, заключающийся в том, что вводят модулятор или агонист рецептора S1P, который индуцирует негативное хронотропное действие на частоту сердечных сокращений, например, соединение А, Б или его соль или пролекарство, в котором введение индивидууму модулятора или агониста рецептора S1P осуществляют таким образом, чтобы в день введения терапевтической дозы снижение частоты сердечных сокращений (например, средней суточной частоты сердечных сокращений) было незначительным с клинической точки зрения, предпочтительно не превосходило примерно 2 уд/мин или было меньше этой величины.

2.2 Способ по п. 2.1, заключающийся в том, что индивидууму вводят в течение начального периода лечения агонист рецептора S1P в субтерапевтических дозах.

2.3 Способ лечения указанных выше в настоящем описании хронических длительных заболеваний, например, аутоиммунного заболевания, например, рассеянного склероза, например, RRMS, у индивидуума, нуждающегося в этом, заключающийся в том, что индивидууму вводят согласно стартовой (начальной) схеме приема модулятор или агонист рецептора S1P, например, соединение А, Б или его соль или пролекарство, в суточной дозе, являющейся более низкой, чем стандартная суточная доза.

2.4 Способ лечения указанных выше в настоящем описании хронических длительных заболеваний, например, аутоиммунного заболевания, например, рассеянного склероза, например, RRMS, у индивидуума, нуждающегося в этом, заключающийся в том, что индивидууму вводят модулятор или агонист рецептора S1P, например, соединение А, Б или его соль или пролекарство, в течение начального периода лечения, например, в течение первых 10 дней, в суточной дозе, являющейся более низкой, чем стандартная суточная доза, и затем повышают

суточную дозу ступенчатым образом вплоть до достижения стандартной суточной дозы.

2.5 Способ лечения указанных выше в настоящем описании хронических продолжительных заболеваний, например, аутоиммунного заболевания, например, рассеянного склероза, например, RRMS, у индивидуума, нуждающегося в этом, заключающийся в том, что индивидууму вводят модулятор или агонист рецептора S1P, например, соединение А, Б или его соль или пролекарство, согласно начальной схеме приема в дозе, которая является по меньшей мере в 10 раз более низкой, чем стандартная суточная доза, и после этого переходят к стандартной суточной дозе.

2.6 Способ ослабления или предупреждения негативного хронотропного побочного действия, ассоциированного с лечением, которое основано на применении модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А, Б или его соли или пролекарства, у индивидуума, страдающего аутоиммунным заболеванием, заключающийся в том, что в течение начального периода лечения вводят индивидууму, нуждающемуся в этом, модулятор или агонист рецептора S1P в суточной дозе, являющейся более низкой, чем стандартная суточная доза, и затем повышают ступенчатым образом суточную дозу вплоть до достижения стандартной суточной дозы.

2.7 Способ по п.п. 2.1-2.6, в котором начальный период лечения составляет вплоть до 10 дней, например, вплоть до 8 дней, например, одну неделю.

2.8 Способ по п.п. 2.1-2.6, в котором указанный выше в настоящем описании начальный период лечения составляет 6-14 дней, например, 7-10 дней, например, 7 дней или менее.

2.9. Способ по п. 2.1 или п. 2.8, предназначенный для лечения аутоиммунного заболевания, например, рассеянного склероза.

2.10 Способ по п.п. 2.1-2.9, в котором модулятор или агонист рецептора S1P представляет собой FTY720 или его фармацевтически приемлемую соль, например, гидрохлорид или фосфат FTY720, и его вводят по истечении начального периода в суточной дозе, составляющей примерно 1,25 мг или примерно 0,5 мг или менее, как указано выше.

2.11 Способ лечения указанных выше в настоящем описании хронических длительных заболеваний, например, аутоиммунного заболевания, например, рассеянного склероза, например, RRMS, у пациента, нуждающегося в таком лечении, заключающийся в том, что начинают лечение с применением в течение начального периода лечения модулятора или агониста рецептора S1P в суточной дозе, являющейся более низкой, чем стандартная суточная терапевтическая доза, и после этого переходят к введению модулятора или агониста рецептора S1P в требуемой стандартной суточной терапевтической дозе.

2.12 Способ ослабления или предупреждения негативного хронотропного побочного действия, ассоциированного с лечением аутоиммунного заболевания,

которое основано на применении модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А, Б или его соли или пролекарства, заключающийся в том, что в течение начального периода лечения вводят модулятор или агонист рецептора S1P в суточной дозе, являющейся более низкой, чем стандартная суточная доза, и повышают суточную дозу, необязательно ступенчатым образом, вплоть до достижения стандартной суточной дозы.

2.13 Способ лечения указанных выше в настоящем описании хронических длительных заболеваний, например, аутоиммунного заболевания, например, рассеянного склероза, например, RRMS, у пациента, который имеет риск возникновения сердечной недостаточности, заключающийся в том, что вводят модулятор или агонист рецептора S1P, например, соединение А, Б или его соль или пролекарство.

2.14 Способ лечения указанных выше в настоящем описании хронических длительных заболеваний, например, аутоиммунного заболевания, например, рассеянного склероза, например, RRMS, у пациента, который имеет риск возникновения АВ-блокады, атриовентрикулярных блокад высокой степени или синдрома слабости синусового узла, заключающийся в том, что вводят модулятор или агонист рецептора S1P, например, соединение А, Б или его соль или пролекарство.

2.15 Способ лечения указанных выше в настоящем описании хронических длительных заболеваний, например, аутоиммунного заболевания, например, рассеянного склероза, например, RRMS, у пациента, у которого присутствуют симптомы из группы, включающей головокружение, утомляемость, учащенное сердцебиение, заключающийся в том, что вводят модулятор или агонист рецептора S1P, например, соединение А, Б или его соль или пролекарство.

2.16 Способ лечения указанных выше в настоящем описании хронических длительных заболеваний, например, аутоиммунного заболевания, например, рассеянного склероза, например, RRMS, у пациента, который страдает аритмиями, например, требует или подвергается лечению с использованием антиаритмических лекарственных средств класса Ia (таких, например, как хинидин, прокаинамид) или класса III (таких, например, как амиодарон, соталол); или у пациента, который требует или подвергается терапии с использованием бета-блокаторов, заключающийся в том, что вводят модулятор или агонист рецептора S1P, например, соединение А, Б или его соль или пролекарство.

2.17 Способ лечения указанных выше в настоящем описании хронических длительных заболеваний, например, аутоиммунного заболевания, например, рассеянного склероза, например, RRMS, ограничивая при этом возникновение симптомов из группы, которая включает головокружение, утомляемость, учащенное сердцебиение, заключающийся в том, что вводят модулятор или агонист рецептора S1P, например, соединение А, Б или его соль или пролекарство.

2.18 Способ по п. 2.11 или п. 2.17, в котором модулятор или агонист рецептора S1P выбирают из группы, включающей Соединение А (FTY720) и его фармацевтически приемлемую соль, фосфат FTY720 (Соединение Б) и его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретения предложены:

3.0 Модулятор или агонист рецептора S1P, предназначенный для применения при лечении указанных выше в настоящем описании хронических длительных заболеваний, например, аутоиммунного заболевания, например, рассеянного склероза, например, RRMS, согласно которому перед началом введения модулятора или агониста рецептора S1P в стандартной суточной терапевтической дозе, указанный модулятор или агонист рецептора S1P вводят в течение начального периода лечения в суточной дозе, являющейся более низкой, чем стандартная суточная терапевтическая доза.

4.0 Набор, включающий рассчитанные на сутки единицы (суточные единицы) лекарственного средства, содержащие модулятор или агонист рецептора S1P, например, соединение А, Б или его соль или пролекарство, в различных суточных дозах, где указанные являются более низкими, чем стандартная суточная доза.

4.1 Набор, включающий единицы указанного выше лекарственного средства, которое представляет собой модулятор или агонист рецептора S1P, предназначенные для введения согласно представленной в настоящем описании схеме приема, в котором одна или несколько низкодозовых единиц, величина дозы в которых меньше стандартной суточной дозы агониста рецептора S1P, предназначены для применения в течение указанного выше в настоящем описании начального периода лечения, например, в течение первой недели лечения.

4.2 Набор, включающий единицы указанного в настоящем описании лекарственного средства, которое представляет собой модулятор или агонист рецептора S1P, с различными суточными дозами, где набор включает а) по меньшей мере одну единицу, величина дозы в которой равна одной из следующих доз: примерно 1/10, примерно 1/8, примерно 1/5, примерно 1/4, примерно 1/3, примерно 1,25, примерно 1/2, примерно 1/1,5 стандартной дозы модулятора или агониста рецептора S1P соответственно, и б) необязательно единицы со стандартной суточной дозой модулятора или агониста рецептора S1P.

В одном из вариантов осуществления изобретения набор может включать только одну низкодозовую единицу лекарственного средства, величина дозы которой соответствует начальной дозе модулятора или агониста рецептора S1P. В этом случае пациенту можно вводить по одной низкодозовой единице лекарственного средства в течение определенного количества дней и затем необязательно по две или более единицы в день в последующие дни до перехода к терапии с использованием единицы лекарственного средства, содержащей стандартную суточную дозу агониста рецептора S1P.

В альтернативном варианте набор может включать несколько низкодозовых единиц лекарственного средства с различными величинами доз, поэтому пациенту можно вводить по одной содержащей определенную дозу единице в день, но количество вводимого модулятора или агониста рецептора S1P можно увеличивать за счет более высокого титра до перехода к терапии с использованием стандартной суточной дозы.

Например, суточные единицы модулятора или агониста рецептора S1P могут содержать примерно $1/10$, примерно $1/5$ и примерно $1/2,5$; или примерно $1/5$ и примерно $1/2,5$ стандартной дозы модулятора или агониста рецептора S1P соответственно.

В другом варианте осуществления изобретения суточные единицы модулятора или агониста рецептора S1P могут содержать примерно $1/8$, примерно $1/4$ и примерно $1/2$, или примерно $1/4$ и примерно $1/2$ стандартной дозы модулятора или агониста рецептора S1P соответственно.

Набор может дополнительно включать единицы, содержащие стандартную суточную дозу модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А, Б или его соли или пролекарства.

Набор может включать также инструкции по применению.

В следующем варианте осуществления изобретения предложены:

5.1 Способ лечения указанных выше в настоящем описании хронических длительных заболеваний, например, аутоиммунного заболевания, например, рассеянного склероза, например, RRMS, или способ лечения аутоиммунного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, заключающийся в том, что индивидууму вводят FTY720 или его фармацевтически приемлемую соль в указанной выше в настоящем описании дозе, составляющей, например, примерно 1,25 мг или примерно 0,5 мг или менее.

5.2. Способ по п. 5.1, в котором заболевание представляет собой рассеянный склероз, например, RRMS.

5.3. Способ по п. 5.1, в котором аутоиммунное заболевание представляет собой рассеянный склероз.

6.1 Способ оценки необходимости применения или пригодности пациента для применения к нему описанной выше (например, представленной в любом из конкретных объектов или вариантов осуществления изобретения) схемы приема, заключающийся в том, что:

(I) определяют, относится ли пациент, подлежащий лечению с использованием модулятора или агониста рецептора S1P, к категории, для которой применение описанной выше схемы приема может давать благоприятные результаты; и

(II) в том случае, когда пациент относится к указанной категории, пациента подвергают лечению с использованием указанной выше схемы приема.

6.2 Способ по п. 6.1, в котором пациент может относиться к указанной выше категории, если он или она страдает от или чувствителен/чувствительна к сердечной недостаточности, аритмиям, атриовентрикулярным блокадам высокой степени или имеет в анамнезе эпизоды обморока; или подвергается лечению бета-блокаторами или антиаритмической терапии, например, проходит лечение с применением антиаритмических лекарственных средств; или имеет перерыв или отдых в поддерживающей схеме приема, например, отдых, составляющий более 4 дней, более 6, 8, 10, 12 или 14 дней.

Предлагаемую в изобретении схему приема модулятора или агониста рецептора S1P, который вводят индивидууму, можно назначать либо в начальный период лечения заболевания, например, в течение первых 10 дней, либо после перерыва в лечении с использованием модулятора или агониста рецептора S1P, например, после перерыва, составляющего более 10 дней, более 12 дней, например, более 14 дней.

Следующий объект настоящего изобретения относится к суточной дозе модулятора или агониста рецептора S1P, например, Соединения А (или Б) или в каждом случае его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида, которая представляет собой любую дозу, выбранную из следующей группы:

примерно 1,25 мг или менее, например, от примерно 1,25 до примерно 0,01 мг, например, 1,25 мг, например, 1,20 мг, например, 1,15 мг, например, 1,10 мг, например, 1,05 мг, например, 1,00 мг, например, 0,95 мг, например, 0,90 мг, например, 0,85 мг, например, 0,80 мг, например, 0,75 мг, например, 0,70 мг, например, 0,65 мг, например, 0,60 мг, например, 0,55 мг, например, 0,50 мг, например, 0,45 мг, например, 0,40 мг, например, 0,35 мг, например, 0,30 мг, например, 0,25 мг, например, 0,20 мг, например, 0,15 мг, например, 0,125 мг, например, 0,12 мг, например, 0,115 мг, например, 0,11 мг, например, 0,105 мг, например, 0,1 мг, например, 0,055 мг, например, 0,05 мг, например, 0,045 мг, например, 0,04 мг, например, 0,035 мг, например, 0,03 мг, например, 0,025 мг, например, 0,02 мг, например, 0,01 мг.

Предпочтительно суточная доза соединения, например, FTY720 или фосфата FTY720 составляет 0,5 мг.

Таким образом, следующим объектом настоящего изобретения являются указанные выше суточные дозы FTY720, фосфата FTY720 или в каждом случае его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида. В частности, изобретение относится к указанным выше суточным дозам фосфата FTY720 или гидрохлорида FTY720.

В конкретном варианте осуществления изобретения суточная доза FTY720, фосфата FTY720 или в каждом случае его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида, составляет примерно 0,5 мг или примерно 0,25 мг, или примерно 0,125 мг, или примерно 0,1 мг. В другом варианте осуществления

изобретения суточная доза фосфата FTY720 или гидрохлорида FTY720 составляет примерно 0,5 мг или примерно 0,25 мг, или примерно 0,125 мг, или примерно 0,1 мг.

Полезность схемы приема модулятора или агониста рецептора S1P для лечения указанных выше в настоящем описании заболеваний и состояний может быть продемонстрирована в стандартных опытах на животных и в клинических опытах, например, согласно описанным ниже методам.

Краткое описание чертежа

На чертеже представлены в виде средних значений (+/- стандартное отклонение) данные о средней суточной частоте сердечных сокращений в период с 1 по 9 день лечения в группах, подвергавшихся режимам обработки, описанным ниже в примере. По оси X отложены дни опыта, а по оси Y средние значения (+/- С.К.О.) средней суточной частоты сердечных сокращений (в ударах в минуту (уд/мин)).

Пример

С целью изучения воздействия предлагаемой в настоящем изобретении схемы приема FTY720 было проведено одноцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое с титрованием вводимой один раз в день дозы с использованием нескольких вводимых оральным путем уровней доз клиническое исследование на здоровых индивидуумах.

В общей сложности 36 индивидуумов разделяли случайным образом на три группы.

Каждый индивидуум участвовал в периоде отбора с максимальной продолжительностью 21 день, в периоде для определения исходного уровня (день - 1), 9-дневном периоде введения доз и в заключительной оценке результатов клинического исследования в день 10. Каждый индивидуум входил в одну из трех групп (группа, для которой осуществляли схему титрования дозы, контрольная группа, принимавшая плацебо, и группа активного контроля) и они принимали один раз в день дозу согласно двойному слепому методу (таблица 1).

В группе, для которой осуществляли титрование дозы, возрастающие вводимые один раз в день дозы Соединение А (FTY720), начиная с 0,125 мг o.d. и заканчивая максимальной терапевтической дозой 1,25 мг o.d., вводили в период с 1 по 9 день исследования согласно графику, представленному ниже в таблице 1. Контрольная группа, принимавшая плацебо, получала плацебо в течение всего периода исследования, а группа активного контроля получала FTY720 ежедневно по одной дозе, составлявшей 1,25 мг, в дни с 1 по 9.

Таблица 1

Изучаемая группа/ количество индивидуумов	Исходный уровень	Период введения								
		День 1	день 1	день 2	день 3	день 4	день 5	день 6	день 7	день 8
Группа, для которой осуществляли схему титрования/N=15	Плацебо	0,125 мг	0,125 мг	0,125 мг	0,25 мг	0,25 мг	0,5 мг	0,5 мг	1,25 мг	1,25 мг
Контрольная группа, которой вводили плацебо/N=9	Плацебо	Плацебо один раз в день в течение 9 дней								
Группа активно контроля / N=12	Плацебо	1,25 мг, один раз в день в течение 9 дней								

В день -1 (исходный уровень) у индивидуумов проводили оценку исходного уровня, включая 24-часовой мониторинг по Холтеру и оценку данных телеметрии.

Оценки фармакодинамических параметров и безопасности осуществляли в течение периода времени вплоть до 24 ч после введения последней дозы. С помощью телеметрии осуществляли мониторинг частоты сердечных сокращений в период со дня -1 по день 10, т.е. вплоть до момента времени, соответствующего 24 ч после введения последней дозы. Сердечный ритм оценивали посредством непрерывного 24-часового мониторинга по Холтеру в день -1, день 1 и день 9. При каждом введении дозы для каждого индивидуума лекарственное средство вводили в момент времени, максимально близкий (с позиций практической достижимости) к моменту времени введения в день -1. Оценки безопасности включали физикальные обследования, определение показателей жизненно важных функций и обмеры тела, оценки 12-канальной ЭКГ (с 12 отводами), оценки стандартных клинических лабораторных гематологических параметров, химического состава крови, анализ мочи, мониторинг побочных действий и серьезных побочных действий. Систолическое и диастолическое кровяное давление и пульс измеряли после того, как индивидуум удобно располагался в положении сидя и находился в нем по

меньшей мере в течение 3 мин. Кровяное давление измеряли в каждом случае на одной и той же руке. Стандартные ЭКГ с 12 отводами регистрировали в период отбора, при определении параметров исходного уровня, через 4 ч после введения дозы в день 1 и день 8, и после завершения исследования. Регистрируемые параметры включали: дату и момент времени осуществления ЭКГ, частоту сердечных сокращений, интервал PR, интервал QT (не скорректированный), QTcB, длительность QRS. Интерпретацию всех собранных данных снабжали пометками «да/нет» для указания того, имеются ли какие-либо клинически значимые аномалии, которые требуют дальнейшего уточнения.

Индивидуумы находились под непрерывным телеметрическим наблюдением, начиная с момента времени, предшествующего завтраку в день -1, и его продолжали в течение периода введения вплоть до дня 10 (до момента времени, соответствующего 24 ч после введения последней дозы). В течение этих десяти дней для каждого индивидуума осуществляли непрерывный сбор данных о частоте сердечных сокращений, для частоты сердечных сокращений каждую минуту регистрировали по одному значению («ежеминутная скорость сердечных сокращений»), представляющему собой среднее значение частоты сердечных сокращений в течение одной минуты. База данных о скорости сердечных сокращений для каждого индивидуума содержала примерно по 14400 экспериментальных точек (10 дней \times 24 ч \times 60 мин).

Результаты 24-часовых непрерывных измерений ЭКГ по Холтеру регистрировали с помощью цифрового монитора Холтера (12-отводов, в дни -1, 1, 6 и 8) и передавали для интерпретации и составления отчета. Мониторинг по Холтеру начинали примерно в 7:00 и время введения дозы обозначали как момент времени «0 ч». Выборки из электрокардиограмм по Холтеру получали из набора данных с 1-часовыми интервалами, начиная со дня -1, и продолжали брать в течение 24 ч или до конца обработанного набора данных мониторинга по Холтеру.

Интервалы (нарушения) сердечной проводимости: мониторинг аритмии включал регистрацию частоты и продолжительности синусовых пауз (>2 с и >3 с) и атриовентрикулярных блокад. Регистрировали также частоту и продолжительность предсердной и желудочковой эктопии и синусовый ритм.

Суточное хронотропное воздействие определяли в виде процента снижения HRmin (минимальная частота сердечных сокращений) за период между двумя последовательными днями. Его рассчитывали в период с 1 по 9 день.

Результаты:

Результаты представлены на чертеже. В группе, которой вводили плацебо, средняя суточная частота сердечных сокращений варьировалась в течение периода исследования в пределах примерно 5 уд/мин (ударов в минуту), при этом была выявлена тенденция к увеличению частоты сердечных сокращений примерно на 3-4 уд/мин в период со дня -1 по день 2. В группе, которой вводили FTY720 в дозе 1,25

мг, в период со дня -1 по день 1 было выявлено значительное снижение частоты сердечных сокращений, составлявшее примерно 8 уд/мин, и дальнейшее снижение частоты сердечных сокращений в период со дня 1 по день 2, составлявшее примерно 3 уд/мин. В группе, для которой осуществляли титрование дозы FTY720, было выявлено постепенное снижение частоты сердечных сокращения, составлявшее примерно 1-2 уд/мин в день, в течение 8-дневного периода титрования дозы. После начала введения FTY720 в дозе 1,25 мг в день 8 не было выявлено резкого снижения скорости сердечных сокращений по сравнению с предыдущими днями.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение схемы титрования дозы, предлагаемой в изобретении, позволяет ослаблять негативное хронотропное воздействие, наблюдаемое в день 1 после начала лечения с использованием FTY720. Кроме того, был проведен множественный анализ с целью сравнения минимальных частот сердечных сокращений в двух группах, которым вводили FTY720. Результаты этого анализа продемонстрировали, что применение схемы титрования дозы FTY720 приводило к более благоприятным величинам суточных минимальных частот сердечных сокращений в период исследования.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение модулятора или агониста рецептора S1P для изготовления лекарственного средства, предназначенного для использования при лечении длительного хронического заболевания у пациента, в котором лекарственное средство вводят индивидууму таким образом, чтобы суточное снижение частоты сердечных сокращений составляло примерно 2 уд/мин или менее.

2. Применение модулятора или агониста рецептора S1P для изготовления лекарственного средства, предназначенного для использования при лечении длительного хронического заболевания у пациента, в котором перед началом введения модулятора или агониста рецептора S1P в стандартной суточной терапевтической дозе модулятор или агонист рецептора S1P вводят в течение начального периода лечения в суточной дозе, являющейся более низкой, чем стандартная суточная терапевтическая доза.

3. Применение по п. 1 или п. 2, предусматривающее увеличение, необязательно ступенчатое, вводимой дозы в течение начального периода лечения вплоть до достижения стандартной суточной дозы модулятора или агониста рецептора S1P.

4. Применение по одному из предыдущих пунктов, в котором суточная доза в начальный период лечения является вплоть до 10 раз более низкой, чем стандартная суточная доза.

5. Применение по одному из предыдущих пунктов, в котором начальный период лечения выбирают из группы, включающей периоды продолжительностью от 4 до 12 дней, от 5 до 14 дней, вплоть до 10 дней, от 7 до 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней или 4 дня.

6. Применение модулятора или агониста рецептора S1P для изготовления лекарственного средства, предназначенного для использования при лечении длительного хронического заболевания, например, по п.п. 1-5, у пациента, имеющего риск возникновения сердечных побочных действий или сердечной недостаточности.

7. Применение модулятора или агониста рецептора S1P для изготовления лекарственного средства, предназначенного для использования при лечении продолжительного длительного заболевания, например, по п.п. 1-5, которое позволяет ограничивать снижать или предупреждать возникновение симптомов из группы, включающей головокружение, утомляемость и учащенное сердцебиение.

8. Способ лечения длительного хронического заболевания у пациента, который нуждается в таком лечении, заключающийся в том, что лечение начинают с введения в течение начального периода лечения модулятора или агониста рецептора S1P в суточной дозе, являющейся более низкой, чем стандартная суточная терапевтическая доза, и после этого переходят к введению модулятора или агониста рецептора S1P в требуемой стандартной терапевтической суточной дозе.

9. Способ ослабления, предупреждения или ограничения негативного хронотропного побочного действия, ассоциированного с лечением аутоиммунного заболевания с применением модулятора или агониста рецептора S1P, например, соединения А, Б или его соли или пролекарства, заключающийся в том, что вводят модулятор или агонист рецептора S1P в течение начального периода лечения в дозе, являющейся более низкой, чем стандартная суточная доза, и после этого повышают суточную дозу, необязательно ступенчатым образом, вплоть до достижения стандартной суточной дозы.

10. Применение или способ по одному из предыдущих пунктов, в котором модулятор или агонист рецептора S1P выбирают из группы, включающей Соединение А (FTY720) или его фармацевтически приемлемую соль, и Соединение Б (фосфат FTY720) или его фармацевтически приемлемые соли.

11. Набор, включающий единицы лекарственного средства, которое представляет собой модулятор или агонист рецептора S1P, предназначенные для введения согласно схеме приема по одному из п.п. 1-7, в котором содержится(атся) одна или несколько низкодозовых единиц, уровень доз в которых меньше, чем стандартная суточная доза модулятора или агониста рецептора S1P, предназначенная(ые) для начального периода лечения.

12. Набор, включающий суточные единицы лекарственного средства, которое представляет собой модулятор или агонист рецептора S1P, с различными суточными дозами, где суточные дозы модулятора или агониста рецептора S1P составляют примерно 1/5 и примерно 1,25; или примерно 1/4 и примерно 1/2 стандартной дозы модулятора или агониста рецептора S1P соответственно, и необязательно единицы со стандартной суточной дозой модулятора или агониста рецептора S1P.

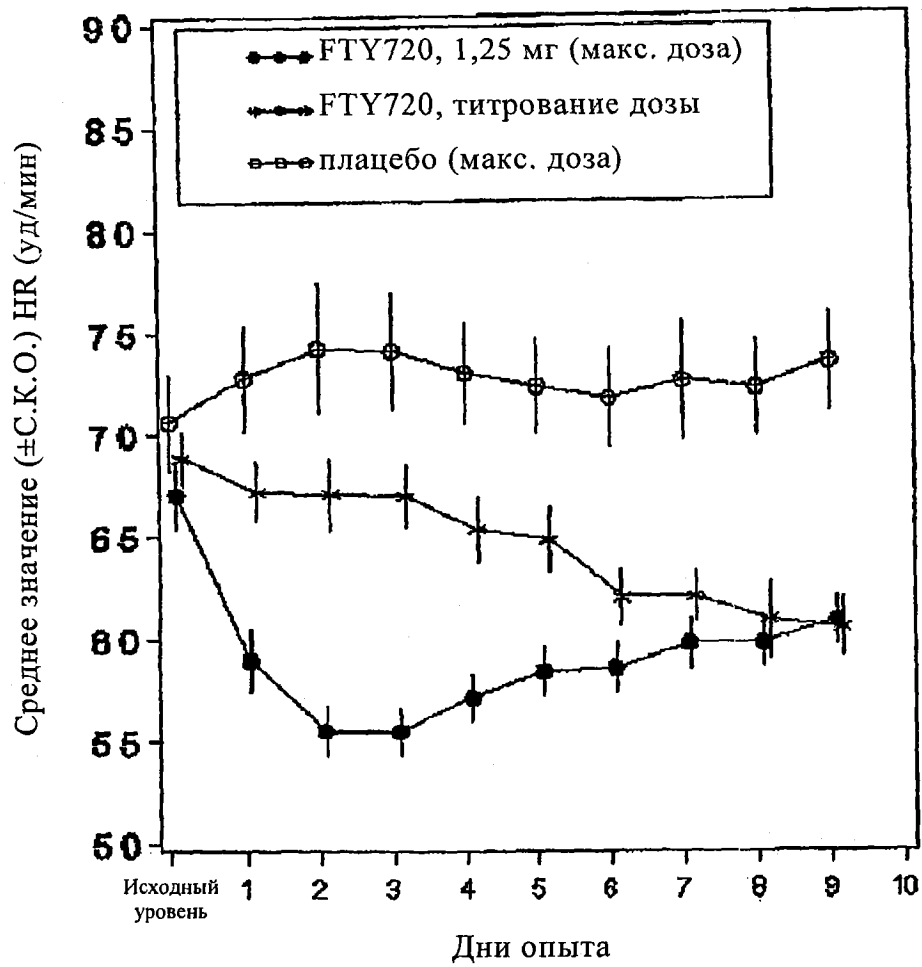
13. Набор, включающий суточные единицы лекарственного средства, которое представляет собой модулятор или агонист рецептора S1P, с различными суточными дозами, где набор включает а) по меньшей мере одну единицу, величина дозы в которой равна одной из следующих доз: примерно 1/10, примерно 1/8, примерно 1/5, примерно 1/4, примерно 1/3, примерно 1/2,5, примерно 1/2, примерно 1/1,5 стандартной дозы модулятора или агониста рецептора S1P соответственно, и б) необязательно единицы со стандартной суточной дозой модулятора или агониста рецептора S1P.

14. Применение, способ или набор по одному из предыдущих пунктов, где заболевание представляет собой рассеянный склероз.

15. Применение, способ или набор по одному из предыдущих пунктов, где модулятор или агонист рецептора S1P выбирают из группы, включающей Соединение А, его соль и Соединение Б.

По доверенности

Конечный результат исследования = абсолютные
величины средней суточной HR



ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202490632**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

МПК:

A61K 31/137 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

СПК:

A61K 31/137
A61P 37/06**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

A61K 31/137, A61P 37/00, 37/06

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, USPTO, elibrary.ru, Embase, PubMed, Google, Яндекс**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	WO 2006058316 A1 (NOVARTIS AG И ДР.) 2006-06-01 с. 14, абзацы 2, 4; с. 15, абзацы 1, 2, с. 16, пар. 1.7, стр. 17, пар. 2.5, пар. 3-3.2	1-15
Y		1-15
Y	SCHMOULDER R. ET AL. FTY720: placebo-controlled study of the effect on cardiac rate and rhythm in healthy subjects. THE JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, 2006 Aug, vol.46(8), p. 895-904 doi: 10.1177/0091270006289853 реферат, раздел «Study Design»	1-15
Y	KOYRAKH L. ET AL. The heart rate decrease caused by acute FTY720 administration is mediated by the G protein-gated potassium channel I. AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION AND THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANT SURGEONS 2005-03, vol. 5, № 3, p. 529 - 536 реферат, с. 534, правая колонка, абзацы 1-2, фиг. 5	2, 4, 5, 7, 9-15
Y	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, 2002-01-01, vol. 13, №4, p. 1073-1083 реферат, раздел «heart rate»	2, 4, 5, 7, 9-15
A	WO 2004010987 A3 (NOVARTIS AG И ДР.) 2004-02-05 формула ш. 1-5	1-15

 последующие документы указаны в продолжении графы

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

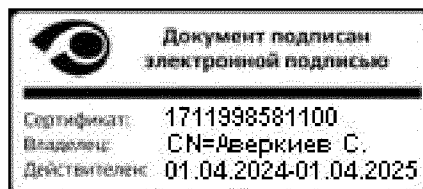
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 21 мая 2024 (21.05.2024)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев