

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 554**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/7076** (2006.01)  
**A61K 38/21** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05823474 .1**  
96 Fecha de presentación: **20.12.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1827461**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Pauta posológica de cladribina para el tratamiento de la esclerosis múltiple**

30 Prioridad:  
**22.12.2004 US 638669 P**  
**22.12.2004 EP 04106909**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.06.2012**

73 Titular/es:  
**MERCK SERONO SA**  
**CENTRE INDUSTRIEL**  
**1267 COINSINS, VAUD, CH**

72 Inventor/es:  
**DE LUCA, Giampiero;**  
**YTHIER, Arnaud;**  
**MUNAFO, Alain y**  
**LOPEZ-BRESNAHAN, Maria**

74 Agente/Representante:  
**Arias Sanz, Juan**

ES 2 382 554 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Pauta posológica de cladribina para el tratamiento de la esclerosis múltiple

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al uso de dosis múltiples de cladribina para el tratamiento de la esclerosis múltiple, en especial en esclerosis múltiple recurrente-remitente o esclerosis múltiple progresiva secundaria temprana.

10 **Antecedentes de la invención**

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica más conocida del sistema nervioso central en seres humanos. El inicio de la enfermedad típicamente se produce en las edades de 20 a 40. Las mujeres están afectadas aproximadamente con el doble de frecuencia que los hombres.

15 Con el tiempo, la EM puede producir la acumulación de varias incapacidades neurológicas. Se presume que la incapacidad clínica en la EM es un resultado de la lesión inflamatoria repetida con pérdida posterior de mielina y axones, lo que produce atrofia del tejido.

20 La EM se manifiesta en síntomas físicos (recaídas y progresión de la incapacidad), inflamación del sistema nervioso central (SNC), atrofia cerebral y deterioro cognitivo. Los motivos de consulta incluyen deficiencias sensoriales focales, debilidad focal, problemas visuales, desequilibrio y fatiga. Se pueden producir trastornos sexuales y disfunción de los esfínteres. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EM puede experimentar deterioro cognitivo o depresión.

25 Actualmente se considera que la EM es una enfermedad multifásica y se producen periodos de latencia clínica (remisiones) entre agravamientos. Las remisiones varían en longitud y pueden durar varios años pero rara vez son permanentes.

30 Se individualizan cuatro cursos de la enfermedad: esclerosis múltiple recurrente-remitente (RR), progresiva secundaria (PS), progresiva primaria (PP) y recurrente progresiva (RP).

Más del 80% de los pacientes con EM mostrarán inicialmente un curso RR con agravamiento clínico de síntomas neurológicos, seguido por una recuperación que puede o no ser completa (*Lublin y Reingold, Neurology, 1996, 46:907-911*).

35 Durante la EMRR, se produce la acumulación de incapacidades de la recuperación incompleta de las recaídas. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con EMRR cambian a un curso progresivo, llamado EMPS, 10 años después del inicio de la enfermedad. Durante la fase PS, se produce el empeoramiento de la acumulación de síntomas residuales después del agravamiento pero también de la progresión gradual entre agravamientos (*Lublin y Reingold, anteriormente*). El 10% de los pacientes de EM tienen EMPP que se caracteriza por la progresión gradual de los síntomas desde el inicio de la enfermedad. Menos del 5% de los pacientes tienen EMRP y con frecuencia se considera que tienen el mismo pronóstico que la EMPP. Se sugiere que pueden estar implicados distintos mecanismos patogénicos en los diferentes subgrupos de pacientes y tienen implicaciones que varían mucho para la clasificación de la enfermedad (*Lassmann et al., 2001, Trends Mol. Med., 7, 115-121; Lucchinetti et al., Curr. Opin. Neurol., 2001, 14, 259-269*).

40 El inicio de la EM se define por la aparición de los primeros síntomas neurológicos de disfunción del SNC. Los avances en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) e imágenes por resonancia magnética (IRM) han simplificado el proceso de diagnóstico y facilitado el diagnóstico temprano (*Noseworthy et al., The New England Journal of Medicine, 2000, 343, 13, 938-952*). El Panel Internacional sobre el Diagnóstico de EM publicó criterios revisados que facilitan el diagnóstico de la EM e incluyen IRM junto con métodos de diagnóstico clínicos y paraclínicos (*Mc Donald et al., 2001, Ann. Neurol., 50:121-127*).

45 Las medicaciones actuales para la EM que son tratamientos que modifican la enfermedad, es decir, modifican el curso de la EM, modulan o suprimen el sistema inmune. Hay cuatro agentes inmunomoduladores aprobados por la FDA para EMRR: tres interferones beta (Betaseron®, Berlex; Avonex®, Biogen; Rebif®, Serono) y acetato de glatirámico (Copaxone®, Amgen). También hay un fármaco inmunosupresor aprobado por la FDA para el empeoramiento de EM, mitoxantrona (Novantrona®, Amgen). Se usan otros varios agentes inmunosupresores, aunque no están aprobados por la FDA.

50 Entre ellos, se ha sugerido que la cladribina, un análogo de purina clorado análogo 2-cloro-2'-desoxiadenosina (2-CdA), es útil en el tratamiento de la EM (documentos EP 626853B1 y US 5.506.214).

65 Varios estudios clínicos con cladribina en pacientes con esclerosis múltiple han investigado el uso de cladribina por vía i.v. y s.c. en la EM.

Se realizaron dos estudios de fase II con doble enmascaramiento, controlados con placebo, respectivamente en el tratamiento de EM progresiva crónica (*Selby et al., 1998, Can. J. Neurol. Sci., 25:295-299*) y EM recurrente-remitente, respectivamente (*Romine et al., 1999, Proceedings of the Association of American Physicians, 111, 1, 35-44*).

En el primer ensayo la dosis de cladribina usada fue 0,1 mg/kg/día durante 7 días mediante infusión i.v. continua. El tratamiento se repitió durante 4 meses consecutivos.

En el segundo ensayo clínico, la dosis de cladribina usada fue 0,07 mg/kg/día durante 5 días mediante inyección subcutánea. El tratamiento se repitió durante 6 meses consecutivos.

Además, se realizó un estudio de fase III controlado con placebo en pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria (PP) o progresiva secundaria (PS) (*Rice et al., 2000, Neurology, 54, 5, 1145-1155*). En este estudio, ambos grupos de pacientes recibieron cladribina mediante inyección subcutánea a una dosis de 0,07 mg/kg/día. El tratamiento se repitió durante 2 meses o 6 meses.

Los estudios clínicos en fase II proporcionaron evidencia para los efectos positivos de cladribina en pacientes con EM en términos de puntuaciones en la escala extendida del estado de incapacidad de Kutzke (EDSS), escala de evaluación neurológica de Scripps (SNRS) y descubrimientos en las imágenes de resonancia magnética (IRM). (*Beutler et al., 1996, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 93, 1716-1720; Romine et al., 1999* anteriormente). Los resultados del estudio de fase III, fueron positivos sobre la reducción significativa de las lesiones cerebrales medidas por IRM (*Rice et al., 2000*, anteriormente).

Se observaron algunos efectos adversos (EA), tales como incidencia aumentada de infecciones relacionadas con función inmune comprometida o mielosupresión, con las dosis más altas (*Selby et al., 1998*, anteriormente; *Beutler et al., 1994, Acta hematol., 91:10-15*). Debido al estrecho margen de seguridad entre la dosis eficaz y la dosis de aparición de los EA, hasta la fecha, todos los ensayos clínicos para cladribina en esclerosis múltiple se han realizado usando administración por vía i.v. o s.c. Como resultado, *Beutler y col. (Beutler et al., 1996, Seminars in Hematology, 33, 1(S1), 45-52)* excluyeron la vía oral para el tratamiento de esclerosis múltiple con cladribina.

Grieb y col. describieron un pequeño ensayo en 11 pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente (*Grieb et al., 1995, Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 43 (5-6), 323-327*) en donde la cladribina se administró por vía oral durante tratamientos de 6 meses de 5 días a una dosis total de aproximadamente 4-5,7 mg/kg (pacientes de aproximadamente 52 y aproximadamente 75 kilos, respectivamente), es decir, una dosis efectiva total de 2-2,85 mg/kg. Para algunos pacientes, se realizó un único retratamiento de 5 días a una dosis acumulada de 0,4-0,66 mg/kg después de un periodo sin cladribina de 3 o 6 meses. Se dijo que los efectos secundarios observados con la pauta posológica anterior eran menos graves que los observados en el estudio en pacientes que padecían esclerosis múltiple progresiva crónica tratados por infusión i.v. de cladribina (*Sipe et al., 1994, Lancet, 344, 9-13*) pero aún estaban presentes. Además, se cuestionó la eficacia terapéutica de la pauta posológica oral anterior frente a la terapia por infusión i.v. (*Grieb et al.*, anteriormente) y se ha identificado un grupo de "no respondedores" (*Stelmasiak et al., 1998, Laboratory Investigations, 4(1), 48; Stelmasiak et al., 1998, Medical Science Monitor, 4(1), 4-8*).

Por tanto, sería deseable tener un tratamiento para la esclerosis múltiple que comprenda la administración oral de cladribina que permitiría el mismo efecto o mejorado sobre las lesiones de EM al tiempo que disminuye la aparición y/o gravedad de efectos adversos. Además, como la EM es una enfermedad crónica, sería deseable disminuir la aparición y/o gravedad de los efectos adversos de tal modo que sean posibles retratamientos. También es deseable un beneficio sostenido del tratamiento con cladribina entre periodos de tratamiento.

### Compendio de la invención

La invención se dirige hacia el uso de cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple, en donde la preparación se va a administrar por vía oral, como se define en las reivindicaciones. En particular, la invención se dirige hacia el uso de cladribina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple recurrente-remitente o esclerosis múltiple progresiva secundaria temprana y en donde son posibles retratamientos.

Una forma de realización descrita en el presente documento proporciona un pauta posológica mejorada para cladribina en el tratamiento de esclerosis múltiple, como se define en las reivindicaciones.

Una forma de realización adicional de la invención proporciona un uso de cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple en donde los efectos adversos se reducen, lo que permite el uso adicional de cladribina, como se define en las reivindicaciones.

En una forma de realización, la invención proporciona un uso de cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de la esclerosis múltiple en donde la formulación se va a administrar por vía oral siguiendo los pasos secuenciales a continuación:

- 5 (i) un periodo de inducción que dura desde 2 meses hasta 4 meses en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 1,7 mg/kg hasta aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un periodo sin cladribina que dura desde 8 meses hasta 10 meses en donde no se va a administrar cladribina;
- 10 (iii) un periodo de mantenimiento que dura desde 2 meses hasta 4 meses en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- (iv) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina.

En otra forma de realización, la invención proporciona una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple, que comprende la administración oral de cladribina o de una formulación de la misma a un paciente en necesidad de ello siguiendo los pasos secuenciales a continuación:

- 20 (i) un periodo de inducción que dura desde 2 meses hasta 4 meses en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 1,7 mg/kg hasta aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un periodo sin cladribina que dura desde 8 meses hasta 10 meses en donde no se va a administrar cladribina;
- 25 (iii) un periodo de mantenimiento que dura desde 2 meses hasta 4 meses en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- (iv) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina.

### 30 Descripción detallada de la invención

#### **Definiciones**

35 La “dosis total” o “dosis acumulada” se refiere a la dosis total de cladribina administrada durante el tratamiento, es decir, la dosis alcanzada al final del tratamiento que se calcula sumando las dosis diarias. Por ejemplo, la dosis total de cladribina correspondiente a un tratamiento de 0,7 mg/kg de cladribina por día durante 5 días es 3,5 mg/kg o la dosis total de cladribina correspondiente a un tratamiento de 0,35 mg/kg de cladribina por día durante 5 días es 1,7 mg/kg.

40 “La dosis eficaz total” o “dosis eficaz acumulada” se refiere a la dosis biodisponible de cladribina después de un periodo de administración determinado, es decir, la dosis biodisponible alcanzada al final del tratamiento que se calcula sumando las dosis diarias reducidas por el coeficiente de biodisponibilidad. Por ejemplo, la dosis eficaz total de cladribina correspondiente a un tratamiento de 0,7 mg/kg de cladribina por día durante 5 días en donde la biodisponibilidad de cladribina es de aproximadamente el 40% es 1,4 mg/kg o la dosis eficaz total de cladribina correspondiente a un tratamiento de 0,35 mg/kg de cladribina por día durante 5 días en donde la biodisponibilidad de cladribina es de aproximadamente el 40% es 0,7 mg/kg.

50 Típicamente, la biodisponibilidad de cladribina o de una formulación de cladribina usada en el contexto descrito en el presente documento es desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 90%, preferiblemente desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 60%, tal como aproximadamente el 50%.

“Un mes” se refiere a un periodo de tiempo de 28, 29, 30 o 31 días.

55 “Tratamiento” comprende la sucesión secuencial de un “tratamiento de inducción” y al menos un “tratamiento de mantenimiento”. Típicamente, un tratamiento según la invención comprende un “tratamiento de inducción” y aproximadamente uno o dos o tres tratamientos de mantenimiento. Típicamente, un tratamiento según la invención es de 2 años (24 meses) o 3 años (36 meses) o 4 años (48 meses).

60 Un “tratamiento de inducción” consiste en la sucesión secuencial de (i) un periodo de inducción en donde se administra la cladribina o la preparación farmacéutica de cladribina de la invención por vía oral y (ii) un periodo sin cladribina. Un periodo de inducción dura hasta 4 meses o hasta 3 meses o hasta 2 meses. Por ejemplo, un periodo de inducción dura de 2 a 4 meses. Un periodo de inducción consiste en la administración oral de cladribina o una preparación farmacéutica de la misma durante 1 a 7 días cada mes.

65 Un “periodo sin cladribina” es un periodo en donde no se administra cladribina al paciente. Durante un periodo sin cladribina, el paciente puede estar libre de cualquier administración o que se le dosifique una píldora de placebo u

otro fármaco excepto. Un periodo sin cladribina dura hasta 10 meses o hasta 9 meses o hasta 8 meses. Por ejemplo, un periodo sin cladribina dura desde 8 hasta 10 meses, típicamente al menos 8 meses.

Un "tratamiento de mantenimiento" consiste en la sucesión secuencial de (i) un periodo de mantenimiento en donde la cladribina o la preparación farmacéutica de cladribina de la invención se administra por vía oral a una dosis menor que la dosis de cladribina administrada por vía oral durante el tratamiento de inducción y (ii) un periodo sin cladribina. Un periodo de mantenimiento dura hasta 4 meses o hasta 3 meses o hasta 2 meses, preferiblemente hasta 2 meses. Por ejemplo, un periodo de mantenimiento dura de 2 a 4 meses, preferiblemente 2 meses. Un periodo de mantenimiento consiste en la administración oral de cladribina o una preparación farmacéutica de la misma durante 1 a 7 días cada mes.

Dentro del contexto descrito en el presente documento, el efecto beneficioso, incluyendo una atenuación, reducción, descenso o disminución del desarrollo patológico después del inicio de la enfermedad, se puede ver después de uno o más "tratamientos", después de un "tratamiento de inducción", después de un "tratamiento de mantenimiento" o durante un periodo sin cladribina.

"Dosis diaria" se refiere a la dosis total de cladribina administrada por vía oral al paciente cada día de administración. La dosis diaria se puede alcanzar mediante una o varias administraciones al día, tal como, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día o tres veces al día.

La dosis administrada, como dosis única o múltiple, a un individuo variará dependiendo de una variedad de factores, incluyendo propiedades farmacocinéticas, condiciones y características del paciente (sexo, edad, peso corporal, salud, tamaño), alcance de los síntomas, tratamientos concurrentes, frecuencia del tratamiento y el efecto deseado.

Se puede definir a los pacientes que padecen EM, por ejemplo, como que tienen EM definida clínicamente o definida de laboratorio según los criterios de Schumacher o Poser (*Schumacher et al., 1965, Ann. NY Acad. Sci. 1965; 122:552-568; Poser et al., 1983, Ann. Neurol. 13(3): 227-31*).

"Recaídas" implica problemas neurológicos que se producen durante un periodo corto, típicamente días pero algunas veces tan corto como horas o incluso minutos. Estos ataques con la mayor frecuencia implican problemas motores, sensoriales, visuales o de coordinación pronto en la enfermedad. Posteriormente, pueden mostrarse problemas de vejiga, intestinales, sexuales y cognitivos. Algunas veces el inicio del ataque se produce durante varias semanas. La recaída de EM típica implica un periodo de empeoramiento, con desarrollo de deficiencias neurológicas, después una meseta, en la que el paciente no mejora pero tampoco empeora seguido por un periodo de recuperación. La recuperación habitualmente empieza a las pocas semanas.

La "eficacia" de un tratamiento como se describe en el presente documento se puede medir basándose en cambios en el curso de la enfermedad en respuesta a un uso según la invención. Por ejemplo, el tratamiento de eficacia de EM se puede medir por la frecuencia de recaídas en EMRR y la presencia o ausencia de nuevas lesiones en el SNC detectadas usando métodos como la técnica de IRM (*Miller et al., 1996, Neurology, 47(Supl 4): S217; Evans et al., 1997, Ann. Neurology, 41:125-132*).

La observación de la reducción y/o supresión de lesiones aumentadas por gadolinio en T<sub>1</sub> por IRM (se piensa que representan áreas de inflamación activa) da una variable de eficacia primaria.

Las variables de eficacia secundarias incluyen volumen de lesión cerebral aumentada en T<sub>1</sub> por IRM, número de lesiones aumentadas en T<sub>1</sub> por IRM, volumen de lesión en T<sub>2</sub> por IRM (se piensa que representan carga de enfermedad total, es decir, desmielinización, gliosis, inflamación y pérdida de axones), volumen de lesión hipointensa aumentada en T<sub>1</sub> por IRM (se piensa que representa desmielinización y pérdida de axones primaria), tiempo de evolución de EM, frecuencia y gravedad de los agravamientos y tiempo hasta el agravamiento, puntuación en la escala expandida del estado de incapacidad y puntuación en la escala de evaluación neurológica de Scripps (SNRS) (*Sipe et al., 1984, Neurology, 34, 1368-1372*). Se describen modos de diagnóstico temprano y preciso de esclerosis múltiple y de seguimiento de la evolución de la enfermedad en *Mattson, 2002, Expert Rev. Neurotherapeutics, 319-328*.

El grado de incapacidad de los pacientes de EM se puede medir, por ejemplo por la puntuación en la escala expandida del estado de incapacidad de Kurtzke (EDSS) (*Kurtzke, 1983, Neurology, 33, 1444-1452*). Típicamente un descenso en la puntuación de EDSS corresponde a una mejora en la enfermedad y a la inversa, un aumento en la puntuación de EDSS corresponde a un empeoramiento de la enfermedad.

### **Cladribina (2-CdA)**

Se pueden usar 2-CdA y sus sales farmacológicamente aceptables en la práctica de esta invención.

Se puede formular la cladribina en cualquier preparación farmacéutica adecuada para la administración oral. Se describen formulaciones orales representativas de 2-CdA en los documentos WO 96/19230; WO 96/19229; US

6.194.395; US 5.506.214; WO 2004/087100; WO 2004/087101. Los ejemplos de ingredientes para formulaciones orales se dan posteriormente.

5 Los procesos para la preparación de 2-CdA se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, la preparación de 2-CdA se describe en los documentos EP 173.059; WO 04/028462; WO 04/028462; US 5.208.327; WO 00/64918 y *Robins et al., J. Am. Chem. Soc., 1984, 106: 6379*. De forma alternativa, las preparaciones farmacéuticas de 2-CdA se pueden adquirir de Bedford Laboratories, Bedford, Ohio.

10 La administración oral de cladribina puede ser en forma de cápsula, comprimido, suspensión oral o jarabe. El comprimido o cápsulas pueden comprender desde aproximadamente 3 hasta 500 mg de cladribina. Preferiblemente pueden contener desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 mg de cladribina, más preferiblemente aproximadamente 3, aproximadamente 5 o aproximadamente 10 mg de cladribina. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina y pueden contener, además de cladribina en la cantidad indicada anteriormente, una pequeña cantidad, por ejemplo menos del 5% en peso, de estearato de magnesio u otro excipiente. Los comprimidos pueden  
15 contener la cantidad anterior del compuesto y un aglutinante, que puede ser una solución de gelatina, una pasta de almidón en agua, alcohol polivinílico en agua, etc., con un recubrimiento de azúcar típico.

### Composiciones

20 Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender además uno o más ingrediente(s) adicional(es) farmacéuticamente aceptable(s) tales como alumbre, estabilizantes, agentes antimicrobianos, tampones, agentes colorantes, agentes saborizantes y adyuvantes.

25 Las composiciones descritas en el presente documento pueden estar en forma de comprimidos o pastillas formuladas de una manera convencional. Por ejemplo, los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales incluyendo agentes aglutinantes, rellenos, lubricantes, disgregantes y agentes humectantes. Los agentes aglutinantes incluyen jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón y polivinilpirrolidona. Los rellenos incluyen lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio y sorbitol. Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y sílice. Los disgregantes incluyen fécula de patata y glicolato sódico de almidón. Los agentes humectantes incluyen lauril sulfato de sodio. Los comprimidos pueden estar recubiertos según métodos bien conocidos en la técnica.

35 Las composiciones descritas en el presente documento también pueden ser formulaciones líquidas incluyendo suspensiones acuosas u oleaginosas, soluciones, emulsiones, jarabes y elixires. Las composiciones también se pueden formular como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos incluyendo agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes. Los agentes de suspensión incluyen jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas. Los agentes emulsionantes incluyen lecitina, monooleato sorbitano y goma arábica. Los vehículos no acuosos incluyen aceites comestibles, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleaginosos, propilenglicol y alcohol etílico. Los conservantes incluyen p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico.

### 45 Combinación

La cladribina se puede administrar sola o en combinación con IFN-beta, profiláctica o terapéuticamente a un individuo antes de, de forma simultánea o secuencial con otras pautas o agentes terapéuticas (por ejemplo, pautas multifármaco), en una cantidad terapéuticamente eficaz, especialmente agentes terapéuticos para el tratamiento de esclerosis múltiple. Los agentes activos que se administran simultáneamente con otros agentes terapéuticos se pueden administrar en la misma o en diferentes composiciones y por la misma o por vías diferentes de administración.

55 En una forma de realización, cuando la cladribina se va a administrar en combinación con IFN-beta, el IFN-beta se administra durante el periodo sin cladribina.

En otra forma de realización, cuando la cladribina se va a administrar en combinación con IFN-beta, el IFN-beta se administra después del "tratamiento" según la invención.

60 El término "interferón-beta (IFN-β)", como se usa en el presente documento, se pretende que incluya interferón de fibroblastos, en particular de origen humano, obtenido por aislamiento de líquidos biológicos u obtenido por técnicas de ADN recombinante a partir de células huéspedes procariotas o eucariotas, así como sus sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos.

65 El IFN-β Adecuado según la presente invención está comercialmente disponible, por ejemplo, como Rebif® (Serono), Avonex® (Biogen) o Betaferon® (Schering). También se prefiere el uso de interferones de origen humano

según la presente invención. El término interferón, como se usa en el presente documento, se pretende que abarque sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos del mismo.

5 Rebif® (interferón-β humano recombinante) es el último desarrollo en la terapia de interferón para esclerosis múltiple (EM) y representa un avance significativo en el tratamiento. Rebif® es interferón (IFN)-beta 1a, producido de líneas celulares de mamífero. Se estableció que el interferón beta-1a dado por vía subcutánea tres veces por semana es eficaz en el tratamiento de esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR). El interferón beta-1a puede tener un efecto positivo en el curso a largo plazo de la EM reduciendo el número y gravedad de las recaídas y reduciendo la carga de la enfermedad y la actividad de la enfermedad medida por IRM.

10 La dosis de IFN-β en el tratamiento de EM recurrente-remitente según la invención depende del tipo de IFN-β usado.

15 Según la invención, donde el IFN es IFN-β1b recombinante producido en E. coli, comercialmente disponible bajo la marca registrada Betaseron®, se puede administrar preferiblemente por vía subcutánea cada dos días a una dosis de aproximadamente 250 a 300 µg o de 8 MUI a 9,6 MUI por persona.

20 Según la invención, donde el IFN es IFN-β1a recombinante, producido en células de ovario de hámster chino (células CHO), comercialmente disponible bajo la marca registrada Avonex®, se puede administrar preferiblemente por vía intramuscular una vez a la semana a una dosis de aproximadamente 30 µg a 33 µg de de 6 MUI a 6,6 MUI por persona.

25 Según la presente invención, donde el IFN es IFN-β1a recombinante, producido en células de ovario de hámster chino (células CHO), comercialmente disponible bajo la marca registrada Rebif®, se puede administrar preferiblemente por vía subcutánea tres veces a la semana (TRS) a una dosis de aproximadamente 22 µg a 44 µg de de 6 MUI a 12 MUI por persona.

### **Pacientes**

30 Los pacientes descritos en el presente documento son pacientes que padecen esclerosis múltiple, preferiblemente EMRR o EMPS.

En una forma de realización descrita en el presente documento, los pacientes se seleccionan de seres humanos hombres o mujeres entre 18 y 55 años de edad.

35 En otra forma de realización descrita en el presente documento, los pacientes tuvieron al menos una recaída en los 12 meses anteriores del tratamiento.

### **Uso según la invención**

40 En una forma de realización, en el presente documento se describe un uso de cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple en donde la formulación se va a administrar por vía oral siguiendo los pasos secuenciales a continuación:

- 45 (i) un periodo de inducción que dura desde 2 meses hasta 4 meses en donde se va a administrar la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 1,7 mg/kg hasta aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un periodo sin cladribina que dura desde 8 meses hasta 10 meses en donde no se va a administrar cladribina;
- 50 (iii) un periodo de mantenimiento que dura desde 2 meses hasta 4 meses en donde se va a administrar la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- (iv) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina,

55 En una forma de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde el periodo de inducción dura desde 2 meses hasta 4 meses o hasta 3 meses o 2 meses.

En una forma de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde el periodo de inducción dura 2 meses.

60 En una forma de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde el periodo de inducción dura desde 2 meses hasta 4 meses.

65 En una forma de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es aproximadamente 1,7 mg/kg.

En una forma de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es aproximadamente 3,5 mg/kg.

5 En una forma de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde el periodo sin cladribina dura desde 8 meses hasta 10 meses o hasta 9 meses u 8 meses.

En otra forma de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde el periodo sin cladribina (ii) dura 8 meses.

10 En otra forma de realización adicional, se describe un uso en el presente documento en donde el periodo sin cladribina (ii) dura al menos 8 meses, hasta 10 meses.

En otra forma de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde el periodo sin cladribina (ii) dura desde 8 meses hasta 10 meses.

15 En otra forma de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde el periodo sin cladribina (iv) dura hasta 10 meses.

20 En otra forma de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde el periodo sin cladribina (iv) dura al menos 8 meses.

En otra forma de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde los periodos sin cladribina (ii) y/o (iv) duran entre 8 y 10 meses.

25 En otra forma de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde se va a administrar una píldora de placebo durante el periodo sin cladribina.

En otra forma de realización más, en el presente documento se describe un uso en donde el periodo sin cladribina está libre de cualquier administración.

30 En otra forma de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde el periodo de mantenimiento dura desde 2 meses hasta 4 meses o hasta 3 meses o 2 meses, preferiblemente 2 meses.

35 En otra forma de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento (iii) es aproximadamente 1,7 mg/kg.

En una forma de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde los pasos (iii) a (iv) se van a repetir al menos una o dos veces.

40 En una forma de realización preferida, en el presente documento se describe un uso de cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple en donde la formulación se va a administrar por vía oral siguiendo los pasos secuenciales a continuación:

45 (i) un periodo de inducción en donde se va a administrar la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 1,7 mg/kg hasta aproximadamente 3,5 mg/kg;

(ii) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina;

50 (iii) un periodo de mantenimiento en donde se va a administrar la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es aproximadamente 1,7 mg/kg;

(iv) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina;

55 en donde el periodo de inducción dura desde 2 meses hasta 4 meses o hasta 3 meses o 2 meses; el periodo sin cladribina (ii) dura desde 8 meses hasta 10 meses o hasta 9 meses o 8 meses; el periodo de mantenimiento (iii) dura 2 meses; el periodo sin cladribina (iv) dura 10 meses, y los pasos (iii) a (iv) se van a realizar repetidamente una, dos o tres veces.

60 En el presente documento se describe un uso de cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple en donde la formulación se va a administrar por vía oral siguiendo los pasos secuenciales a continuación:

(i) un periodo de inducción en donde se va a administrar la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 0,7 mg/kg hasta aproximadamente 1,4 mg/kg;

65 (ii) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina;



- (iii) un periodo de mantenimiento en donde se va a administrar la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento (iii) es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- (iv) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina.

5 En el presente documento se describe un uso de cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple en donde la formulación se va a administrar por vía oral siguiendo los pasos secuenciales a continuación:

- 10 (i) un periodo de inducción en donde se va a administrar la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 0,7 mg/kg hasta aproximadamente 1,4 mg/kg;
- (ii) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina;
- 15 (iii) un periodo de mantenimiento en donde se va a administrar la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- (iv) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina;

20 en donde el periodo de inducción dura hasta 4 meses o hasta 3 meses o hasta 2 meses; el periodo sin cladribina (ii) dura hasta 10 meses o hasta 9 meses o hasta 8 meses; el periodo de mantenimiento (iii) dura hasta 2 meses; el periodo sin cladribina (ii) dura hasta 10 meses; la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es aproximadamente 0,7 mg/kg y los pasos (iii) a (iv) se van a realizar repetidamente una, dos o tres veces.

25 En una forma de realización preferida, en el presente documento se describe cladribina para su uso como un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple en donde el medicamento se va a administrar por vía oral siguiendo los pasos secuenciales a continuación:

- 30 (i) un periodo de inducción en donde se va a administrar la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 1,7 mg/kg hasta aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina;
- (iii) un periodo de mantenimiento en donde se va a administrar la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es aproximadamente
- 35 1,7 mg/kg;
- (iv) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina;

40 en donde el periodo de inducción dura desde 2 meses hasta 4 meses o hasta 3 meses o 2 meses; el periodo sin cladribina (ii) dura desde 8 meses hasta 10 meses o hasta 9 meses o 8 meses; el periodo de mantenimiento (iii) dura 2 meses; el periodo sin cladribina (iv) dura 10 meses, y los pasos (iii) a (iv) se van a realizar repetidamente una, dos o tres veces.

45 En otra forma de realización, en el presente documento se describe un uso de cladribina en donde la formulación farmacéutica se va a administrar por vía oral a una dosis diaria de cladribina de aproximadamente 3 a 30 mg de cladribina, preferiblemente de 5 a 20 mg de cladribina, lo más preferiblemente 10 mg de cladribina.

50 En otra forma de realización más, en el presente documento se describe un uso en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es aproximadamente 3,5 mg/kg y la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es aproximadamente 1,7 mg/kg.

55 En el presente documento se describe un uso en donde la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es aproximadamente 1,4 mg/kg y la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es aproximadamente 0,7 mg/kg.

En otra forma de realización, en el presente documento se describe un uso en donde la formulación farmacéutica se va a administrar por vía oral una vez al día durante el periodo de inducción.

60 En otra forma de realización, en el presente documento se describe un uso en donde la formulación farmacéutica se va a administrar por vía oral varias veces al día una vez al día durante el periodo de inducción, preferiblemente dos o tres veces al día, más preferiblemente dos veces al día.

En otra forma de realización, en el presente documento se describe un uso en donde la formulación farmacéutica se va a administrar por vía oral de 1 a 7 días al mes, preferiblemente de 5 a 7 días al mes durante el periodo de inducción.

65

En otra forma de realización, en el presente documento se describe un uso en donde la formulación farmacéutica se va a administrar por vía oral de aproximadamente 0,02 días/kg hasta aproximadamente 0,08 días/kg por mes durante el periodo de inducción.

5 En otra forma de realización, en el presente documento se describe un uso en donde la formulación farmacéutica se va a administrar por vía oral de aproximadamente 0,02 días/kg hasta aproximadamente 0,08 días/kg por mes durante el periodo de mantenimiento.

10 En otra forma de realización, en el presente documento se describe un uso en donde la formulación farmacéutica se va a administrar por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 10 mg de cladribina desde el día 1 hasta el día 2 cada mes durante el periodo de inducción.

15 En otra forma de realización, en el presente documento se describe un uso en donde la formulación farmacéutica se va a administrar por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 10 mg de cladribina desde el día 1 hasta el día 3 cada mes durante el periodo de inducción.

20 En otra forma de realización, en el presente documento se describe un uso en donde la formulación farmacéutica se va a administrar por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 10 mg de cladribina desde el día 1 hasta el día 4 cada mes durante el periodo de inducción.

En otra forma de realización, en el presente documento se describe un uso en donde la formulación farmacéutica se va a administrar por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 10 mg de cladribina desde el día 1 hasta el día 5 cada mes durante el periodo de inducción.

25 En otra forma de realización, en el presente documento se describe un uso en donde la formulación farmacéutica se va a administrar por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 10 mg de cladribina desde el día 1 hasta el día 6 cada mes durante el periodo de inducción.

30 En otra forma de realización, en el presente documento se describe un uso en donde la formulación farmacéutica se va a administrar por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 10 mg de cladribina desde el día 1 hasta el día 4 cada mes durante el periodo de inducción y en donde la formulación farmacéutica es una formulación farmacéutica descrita en el documento WO 2004/087101 o en el documento WO 2004/087100.

35 En otra forma de realización, en el presente documento se describe un uso en donde la formulación farmacéutica se va a administrar en combinación con interferón-beta.

40 En el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple en donde la formulación se va a administrar por vía oral siguiendo los pasos secuenciales a continuación:

- (i) un periodo de inducción en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 1,5 mg/kg hasta aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina;
- 45 (iii) un periodo de mantenimiento en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- (iv) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina.

50 En el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple en donde la formulación se va a administrar por vía oral siguiendo los pasos secuenciales a continuación:

- 55 (i) un periodo de inducción en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 0,7 mg/kg hasta aproximadamente 1,4 mg/kg;
- (ii) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina;
- 60 (iii) un periodo de mantenimiento en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- (iv) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina.

65 En el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde los pasos (iii) a (iv) se van a repetir al menos una o dos veces.

En el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple en donde la formulación se va a administrar por vía oral siguiendo los pasos secuenciales a continuación:

- 5 (i) un periodo de inducción en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 1,7 mg/kg hasta aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina;
- 10 (iii) un periodo de mantenimiento en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- (iv) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina.

15 En el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde el periodo de inducción dura hasta 4 meses, o hasta 3 meses o hasta 2 meses.

En el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es aproximadamente 1,7 mg/kg.

20 En el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es aproximadamente 3,5 mg/kg.

En el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es aproximadamente 1,4 mg/kg.

25 En el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde el periodo sin cladribina dura hasta 10 meses, o hasta 9 meses o hasta 8 meses.

30 En el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde el periodo de mantenimiento dura hasta 4 meses, o hasta 3 meses o hasta 2 meses.

En una forma de realización más preferida, en el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es aproximadamente 1,7 mg/kg.

35 En una forma de realización más preferida, en el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es aproximadamente 0,7 mg/kg.

40 En una forma de realización más preferida, en el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde el periodo de mantenimiento está seguido por un periodo sin cladribina.

En otra forma de realización más preferida, en el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es aproximadamente 3,5 mg/kg y la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es aproximadamente 1,7 mg/kg.

45 En otra forma de realización más preferida, en el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es aproximadamente 1,4 mg/kg y la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es aproximadamente 0,7 mg/kg.

50 En otra forma de realización más, en el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde la cladribina se va a administrar por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 30 mg.

En otra forma de realización más, en el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde la cladribina se va a administrar por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 10 mg.

60 En otra forma de realización más, en el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde la cladribina se va a administrar por vía oral de 1 a 7 días por mes durante el periodo de inducción.

65 En otra forma de realización más, en el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde los pasos (iii) se van a repetir al menos una o dos veces.

En otra forma de realización más, en el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en donde la cladribina se va a administrar en combinación con interferón beta.

### Ejemplos

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones a continuación:

kg (kilogramo), µg (microgramo), mg (miligramo), EA (efectos adversos), SNC (sistema nervioso central), LCR (líquido cefalorraquídeo), EDSS (escala expandida del estado de incapacidad), SNRS (escala de evaluación neurológica de Scripps), IFN (interferón), i.v. (intravenoso), MUI (millones de unidades internacionales), EM (esclerosis múltiple), IRM (imágenes de resonancia magnética), v.o. (vía oral), EMPP (esclerosis múltiple progresiva primaria), EMRP (esclerosis múltiple recurrente progresiva), EMRR (esclerosis múltiple recurrente-remitente), EMPS (esclerosis múltiple progresiva secundaria), s.c. (subcutáneo), TPS (tres veces por semana), 2-Cd-A (2-cloro-2'-desoxiadenosina o cladribina), UI (unidades internacionales).

La eficacia y seguridad de la administración oral de cladribina, finalmente administración multidosis, según la invención se puede evaluar por ejemplo siguiendo el protocolo a continuación:

#### **Ejemplo 1: Cladribina oral en el tratamiento de formas recurrentes de EM**

Se emprende un estudio de sesenta pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple clínicamente definida. Cada paciente se examina primero para funcionamiento normal hepático, renal y de la médula ósea para establecer valores basales.

Los pacientes se seleccionan de hombre o mujer, entre 18 y 55 años de edad que tuvieron una o más recaídas en los 12 meses anteriores. Las pacientes mujeres son mujeres no gestantes.

Los pacientes se asignan al azar a uno de los grupos de tratamiento enumerados en la tabla 1 a continuación:

Tabla 1:

Grupo	2-CdA
1	-
2	1,75 mg/kg
3	3,5 mg/kg

Cada uno de los pacientes en los grupos 2 y 3 recibe 3 mg o 10 mg de 2-CdA (1, 2 o 3 administraciones al día dependiendo del peso del paciente) combinada en formulación de ciclodextrina como se describe en el documento WO 2004/087101, ejemplo 3. Las composiciones de las formulaciones de cladribina en comprimidos de 2-CdA de 3 mg o 10 mg que contienen hidroxipropil-beta-ciclodextrina se enumeran en la tabla 2 a continuación:

Tabla 2:

Nombre de los ingredientes	Fórmula mg/comprimido	Fórmula mg/comprimido
Complejo Cladribina-2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina*	153,75 equivalente a 10 mg de 2-CdA	30,60 equivalente a 3 mg de 2-CdA
Polvo de sorbitol	44,25	68,4
Estearato de magnesio (grado vegetal)	2,0	1,00
<b>Total</b>	<b>200,0</b>	<b>100,0</b>

\* La cladribina está en complejo y liofilizada con 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina como un proceso separado como se describe en el documento WO 2004/087101.

Los ejemplos de esquemas de administración para el periodo de inducción dependiendo del peso del paciente se dan a continuación en las tablas 3 y 4 para las dosis diana de 1,75 mg/kg y 3,5 mg/kg respectivamente. Para el periodo de mantenimiento, es aplicable el ejemplo de esquema de administración de la tabla 3.

Tabla 3

Intervalos de peso de los pacientes (kg)			Dosis diana total (kg) equivalente a 1,75 mg/kg		Número de píldoras (10 mg)/periodo de inducción		
Min	Intervalo Med	Max	Min	Max	Mes 1	Mes 2	Total
40	42,5	44,9	28	31,4	4	3	7
45	47,5	49,9	31,5	34,9	4	4	8
50	52,5	54,9	35	38,4	5	4	9
55	57,5	59,9	38,5	41,9	5	5	10
60	62,5	64,9	42	45,4	5	5	10

Intervalos de peso de los pacientes (kg)			Dosis diana total (kg) equivalente a 1,75 mg/kg		Número de píldoras (10 mg)/periodo de inducción		
65	67,5	69,9	45,5	48,9	6	5	11
70	72,5	74,9	49	52,4	6	6	12
75	77,5	79,9	52,5	55,9	7	6	13
80	82,5	84,9	56	59,4	7	6	13
85	87,5	89,9	59,5	62,9	7	7	14
90	92,5	94,9	63	66,4	8	7	15
95	97,5	99,9	66,5	69,9	8	8	16
100	102,5	104,9	70	73,4	9	8	17
105	107,5	109,9	73,5	76,9	9	9	18
110	112,5	114,9	77	80,4	9	9	18
115	117,5	119,9	80,5	83,9	10	9	19

Tabla 4

Intervalos de peso de los pacientes (kg)			Dosis diana total (kg) equivalente a 3,5 mg/kg		Número de píldoras (10 mg)/periodo de inducción				
Min	Intervalo Med	Max	Min	Max	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Total
40	42,5	44,9	56	62,9	4	4	3	3	14
45	47,5	49,9	63	69,9	4	4	4	4	16
50	52,5	54,9	70	76,9	5	4	4	4	17
55	57,5	59,9	77	83,9	5	5	5	4	19
60	62,5	64,9	84	90,9	6	5	5	5	21
65	67,5	69,9	91	97,9	6	6	5	5	22
70	72,5	74,9	98	104,9	6	6	6	6	24
75	77,5	79,9	105	111,9	7	7	6	6	26
80	82,5	84,9	112	118,9	7	7	7	6	27
85	87,5	89,9	119	125,9	7	7	7	7	28
90	92,5	94,9	126	132,9	8	8	7	7	30
95	97,5	99,9	133	139,9	8	8	8	8	32
100	102,5	104,9	140	146,9	9	8	8	8	33
105	107,5	109,9	147	153,9	9	9	9	8	35
110	112,5	114,9	154	160,9	10	9	9	9	37
115	117,5	119,9	161	167,9	10	10	9	9	38

5 En el grupo 1 los pacientes recibieron un placebo (solución salina) durante 4 meses seguido por 8 meses sin tratamiento.

10 En el grupo 2 los pacientes recibieron una administración oral diaria de cladribina durante aproximadamente 5 días al mes durante 2 meses (periodo de inducción) de formulación de 2-CdA con ciclodextrina de modo que la dosis eficaz total administrada al final de los primeros 2 meses se aproxima a aproximadamente 0,7 mg/kg (dosis total de aproximadamente 1,75 mg/kg para una biodisponibilidad de aproximadamente el 40%); seguido por la administración de placebo durante 2 meses; seguido por 8 meses sin tratamiento.

15 En el grupo 3 los pacientes recibieron una administración oral diaria de cladribina durante aproximadamente 5 días al mes durante 4 meses (periodo de inducción) de formulación de 2-CdA con ciclodextrina de modo que la dosis eficaz total administrada al final de los primeros 4 meses se aproxima a aproximadamente 1,4 mg/kg (dosis total de aproximadamente 3,5 mg/kg para una biodisponibilidad de aproximadamente el 40%); seguido por 8 meses sin tratamiento.

20 Empezando en el mes 13, los 3 grupos de pacientes recibieron retratamiento con formulación de cladribina con ciclodextrina durante aproximadamente 5 días al mes durante 2 meses (periodo de mantenimiento) con la dosis más baja (de modo que la dosis eficaz total administrada al final de los 2 primeros meses se aproxima a aproximadamente 0,7 mg/kg) seguido por 10 meses sin tratamiento.

25 Por último, empezando en el mes 25, todos los grupos de pacientes recibieron retratamiento con formulación de cladribina con ciclodextrina durante aproximadamente 5 días al mes durante 2 meses (periodo de mantenimiento) con la dosis más baja (de modo que la dosis eficaz total administrada al final de los 2 primeros meses se aproxima a aproximadamente 0,7 mg/kg) seguido por 10 meses sin tratamiento.

30 Los pacientes se controlan para determinar si hay progresión o mejora de las lesiones cerebrales asociadas con la progresión de la EM mediante escáneres de IRM y exploraciones neurológicas como se describe en Miller et al.,

1996, anteriormente; *Evans et al.*, 1997, anteriormente; *Sipe et al.*, 1984, anteriormente; y *Mattson*, 2002, anteriormente. Todos los pacientes tienen un nivel basal y estudio por IRM (cerebro o médula espinal, según la localización de las lesiones) en el mes 12.

- 5 La evolución de la incapacidad del paciente y el tiempo para tener una primera recaída se controlan así como la proporción de pacientes sin recaída a los 24 meses.

Se controlan los marcadores de linfocitos y recuentos de monocitos en los pacientes.

- 10 Los pacientes en los grupos 2 y 3 tienen una disminución en las lesiones cerebrales.

Los datos muestran que la pauta posológica de 2-CdA consistente en la sucesión de un tratamiento de inducción y tratamientos de mantenimiento es eficaz en la disminución de lesiones cerebrales y no se observan efectos adversos graves.

15

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple, en donde la formulación se va a administrar por vía oral según los pasos secuenciales a continuación:
- 10 (i) un periodo de inducción que dura desde 2 meses hasta 4 meses en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 1,7 mg/kg hasta aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un periodo sin cladribina que dura desde 8 meses hasta 10 meses en donde no se va a administrar cladribina;
- (iii) un periodo de mantenimiento que dura desde 2 meses hasta 4 meses en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- 15 (iv) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina.
2. Uso de cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple, en donde la formulación se va a administrar por vía oral según los pasos secuenciales a continuación:
- 20 (i) un periodo de inducción que dura desde 2 meses hasta 4 meses en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 1,7 mg/kg hasta aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un periodo sin cladribina que dura desde 8 meses hasta 10 meses en donde no se va a administrar cladribina;
- 25 (iii) un periodo de mantenimiento que dura desde 2 meses hasta 4 meses en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- (iv) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina.
- 30 3. Una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple, en donde la formulación se va a administrar por vía oral según los pasos secuenciales a continuación:
- (i) un periodo de inducción que dura desde 2 meses hasta 4 meses en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 1,7 mg/kg hasta aproximadamente 3,5 mg/kg;
- 35 (ii) un periodo sin cladribina que dura desde 8 meses hasta 10 meses en donde no se va a administrar cladribina;
- (iii) un periodo de mantenimiento que dura desde 2 meses hasta 4 meses en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es aproximadamente 1,7 mg/kg;
- 40 (iv) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina.
4. Uso de cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple, en donde la formulación se va a administrar por vía oral según los pasos secuenciales a continuación:
- 45 (i) un periodo de inducción que dura desde 2 meses hasta 4 meses en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 1,7 mg/kg hasta aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un periodo sin cladribina que dura desde 8 meses hasta 10 meses en donde no se va a administrar cladribina;
- 50 (iii) un periodo de mantenimiento que dura desde 2 meses hasta 4 meses en donde se va a administrar dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es aproximadamente 1,7 mg/kg;
- (iv) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina.
- 55 5. La formulación farmacéutica de cladribina para su uso según la reivindicación 1 o 3 o el uso según la reivindicación 2 o 4, en donde el periodo de inducción dura 4 meses.
6. La formulación farmacéutica de cladribina para su uso según la reivindicación 1 o 3 o el uso según la reivindicación 2 o 4, en donde el periodo de inducción dura 2 meses.
- 60 7. La formulación farmacéutica de cladribina para su uso o el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es aproximadamente 1,7 mg/kg.
- 65

8. La formulación farmacéutica de cladribina para su uso o el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es aproximadamente 3,5 mg/kg.
- 5 9. La formulación farmacéutica de cladribina para su uso o el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el periodo sin cladribina (ii) dura 10 meses.
10. La formulación farmacéutica de cladribina para su uso o el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el periodo sin cladribina (iv) dura 10 meses.
- 10 11. La formulación farmacéutica de cladribina para su uso o el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el periodo de mantenimiento dura 2 meses.
- 15 12. La formulación farmacéutica de cladribina para su uso según la reivindicación 3 o el uso según la reivindicación 4, en donde la formulación se va a administrar por vía oral según los pasos secuenciales a continuación:
- (i) un periodo de inducción en donde se va a administrar la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 1,7 mg/kg hasta aproximadamente 3,5 mg/kg;
- 20 (ii) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina;
- (iii) un periodo de mantenimiento en donde se va a administrar la formulación farmacéutica de cladribina;
- (iv) un periodo sin cladribina en donde no se va a administrar cladribina;
- 25 en donde el periodo de mantenimiento (iii) dura 2 meses; el periodo sin cladribina (iv) dura 10 meses; la dosis total de cladribina al final del periodo de mantenimiento es aproximadamente 1,7 mg/kg y los pasos (iii) a (iv) se van a realizar repetidamente una, dos o tres veces.
13. La formulación farmacéutica de cladribina para su uso o el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es aproximadamente 3,5 mg/kg y la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es aproximadamente 1,7 mg/kg.
- 30 14. La formulación farmacéutica de cladribina para su uso o el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la formulación farmacéutica se va a administrar por vía oral a una dosis diaria de 3 a 30 mg de cladribina.
- 35 15. La formulación farmacéutica de cladribina para su uso o el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la formulación farmacéutica se va a administrar por vía oral a una dosis diaria de 10 mg de cladribina.
- 40 16. La formulación farmacéutica de cladribina para su uso o el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la formulación farmacéutica se va a administrar por vía oral de 1 a 7 días por mes durante el periodo de inducción.
- 45 17. La formulación farmacéutica de cladribina para su uso o el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los pasos (iii) a (iv) se van a repetir al menos una o dos veces.
18. La formulación farmacéutica de cladribina para su uso o el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la formulación farmacéutica se va a administrar en combinación con interferón-beta.