

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 399**

51 Int. Cl.:
A61K 38/21 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07729448 .6**
96 Fecha de presentación: **23.05.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2026832**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2009**

54 Título: **Combinación de interferón beta y un regimen de cladribina para tratar la esclerosis múltiple**

30 Prioridad:
24.05.2006 EP 06114537
18.09.2006 US 845470 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.07.2012

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

72 Inventor/es:
BRENTZEL, H. James, Jr.;
LOPEZ-BRESNAHAN, Maria y
AMMOURY, Nazih

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 384 399 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

Combinación de interferón beta y un regimen de cladribina para tratar la esclerosis múltiple

Campo de la invención

5 La invención se refiere al uso de dosis múltiples de cladribina combinada con interferón beta para el tratamiento de la esclerosis múltiple en los pacientes que son refractarios a al menos una terapia convencional de MS.

Antecedentes de la invención

La esclerosis múltiple (MS) es la enfermedad más conocida desmielinizante inflamatoria crónica del sistema nervioso central de los seres humanos. La aparición de la enfermedad suele producirse durante las edades de 20 a 40 años. Las mujeres son afectadas aproximadamente dos veces más que los hombres.

10 Con el tiempo, MS puede resultar en la acumulación de diversas discapacidades neurológicas. La discapacidad clínica en MS se presume que es un resultado de repetidas lesiones inflamatorias con posterior pérdida de mielina y axones, lo que lleva a la atrofia del tejido.

15 MS se manifiesta con síntomas físicos (recaídas y progresión de la discapacidad), inflamación del sistema nervioso Central (CNS), atrofia cerebral y deterioro cognitivo. Los síntomas que presenta incluyen déficits sensoriales focales, debilidad focal, problemas visuales, desequilibrio y fatiga. Puede producirse deterioro sexual y disfunción del esfínter. Aproximadamente la mitad de los pacientes con MS pueden sufrir deterioro cognitivo o depresión.

MS es ahora considerada una enfermedad multifásica y períodos de inactividad clínica (remisiones) se producen entre exacerbaciones. Las remisiones varían en longitud y pueden durar varios años, pero no son con frecuencia permanentes.

20 Hay cuatro cursos de la enfermedad individualizados: esclerosis múltiple de recaída-remisión (RRMS), esclerosis múltiple progresiva secundaria (SPMS), esclerosis múltiple progresiva primaria (PPMS) y esclerosis múltiple de recaída progresiva (PRMS).

25 Más del 80% de los pacientes con esclerosis múltiple mostrará inicialmente un curso de RRMS con exacerbación clínica de los síntomas neurológicos, seguido de una recuperación que puede o no ser completa (*Lublin y Reingold, Neurology, 1996,46:907-911*).

30 Durante RRMS, la acumulación de la discapacidad se origina por la recuperación incompleta de las recaídas. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con RRMS cambia a un curso progresivo, llamado SPMS, 10 años después de la aparición de la enfermedad. Durante la fase de SP, el agravamiento de la discapacidad se origina como resultado de la acumulación de síntomas residuales después de la exacerbación y también por la progresión insidiosa entre exacerbaciones (*Lublin y Reingold supra*). El 10% de los pacientes de MS tienen PPMS que se caracteriza por la progresión insidiosa de los síntomas desde la aparición de la enfermedad. Menos del 5% de los pacientes tienen PRMS y a menudo se considera que tienen el mismo pronóstico que PPMS. Se sugiere que diferentes mecanismos patógenos puedan estar involucrados en los diferentes subgrupos de pacientes lo que tiene amplias implicaciones 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*).

35 La aparición de MS se define por la aparición de los primeros síntomas neurológicos de la disfunción del CNS. Avances en el análisis del líquido cefalorraquídeo (CSF) y de imágenes por resonancia magnética (MRI) han simplificado el proceso de diagnóstico y facilitado el diagnóstico precoz (*Noseworthy et al., The New England Journal of Medicine, 2000, 343, 13, 938-952*). El Panel Internacional sobre el diagnóstico de MS ha emitido criterios revisados para facilitar el diagnóstico de MS incluyendo MRI junto con métodos de diagnóstico clínicos y paraclínicos (*Mc Donald et al., 2001, Ann. Neurol., 50:121-127*).

40 Los medicamentos actuales para MS que son tratamientos modificadores de la enfermedad, es decir, que modifican el curso de MS, modulan o suprimen el sistema inmunológico. Hay cuatro agentes inmunomoduladores aprobados por la FDA para RRMS: tres interferones beta (Betaseron®, Berlex; AVONEX®, Biogen; Rebif®, Serono) y acetato de glatimarer (Copaxone, Teva). También hay un fármaco inmunosupresor aprobado por la FDA para MS empeorada, la mitoxantrona (Novantrone®, Serono). Se usan varios otros agentes inmunosupresores, aunque no están aprobados por la FDA.

Entre ellos, se ha sugerido que la cladribina, un análogo de purina clorado, 2-cloro-2'-desoxiadenosina (2-CdA), es útil en el tratamiento de MS (*documento de patente europea EP 626853B1 y documento de patente de Estados Unidos Nº 5.506.214*).

5 Varios estudios clínicos con cladribina en pacientes con esclerosis múltiple han investigado el uso de la cladribina i.v. y s.c. en MS.

Se han realizado dos estudios doble ciego, controlados con placebo, de fase II respectivamente para el tratamiento de la MS progresiva crónica (*Selby et al., 1998, Can. J. Neurol. Sci., 25:295-299*) y MS de recaída-remisión respectivamente (*Romine et al., 1999, Proceedings of the Association of American Physicians, 111, 1, 35-44*).

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

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

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

20 Los estudios clínicos de fase II proporcionaron evidencia de los efectos positivos de cladribina en pacientes con esclerosis múltiple en términos de la escala expandida de estado de discapacidad de Kutzke (EDSS), escala de puntuación neurológica de Scripps (SNRS) y los resultados de la resonancia magnética (MRI) (*Beutler et al., 1996, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 93, 1716-1720; Romine et al., 1999 supra*). Los resultados del estudio de Fase III fueron positivos en cuanto a la reducción significativa de las lesiones del cerebro medidas por MRI (*Rice et al., 2000, supra*).

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

30 Grieb et al reportaron un pequeño ensayo en 11 pacientes con esclerosis múltiple de recaída-remisión (*Grieb et al., 1995, Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 43 (5-6), 323-327*) en donde la cladribina había sido administrada oralmente durante 6 cursos mensuales 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 eficaz total de 2-2,85 mg/kg. Para algunos pacientes, se realizó un re-tratamiento único de 5 días con una dosis acumulativa de 0,4-0,66 mg/kg después de un período sin cladribina de 3 o 6 meses. Se comentó que los efectos secundarios observados con el régimen anterior fueron menos severos que los observados en el estudio de los pacientes que sufrían de esclerosis múltiple crónica progresiva tratada por infusión i.v. de cladribina (*Sipe et al., 1994, Lancet. 344, 9-13*) pero que estaban todavía presentes. Además, se cuestionó la eficacia terapéutica del régimen oral anterior frente a la terapia de infusión por i.v. (*Grieb et al., 1995, supra*) y se ha identificado un grupo de "no respondedores" (*Stelmasiak et al., 1998, Laboratory Investigations, 4(1), 4-8*).

40 Sería por lo tanto conveniente tener un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple que comprendiera la administración oral de cladribina que produjera el mismo o mejor efecto sobre las lesiones de MS mientras que disminuyera la incidencia y/o severidad de los efectos adversos. Además, como MS es una enfermedad crónica, sería deseable disminuir la incidencia y/o severidad de los efectos adversos de tal manera que el re-tratamiento fuera posible. También es deseable un beneficio sostenido del tratamiento de cladribina entre los períodos de tratamiento.

45 También sería deseable el tener un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple que permita el tratamiento de pacientes que sean refractarios a al menos una terapia convencional.

Compendio de la invención

Se describe en esta solicitud el uso de cladribina combinada con interferón beta para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de la esclerosis múltiple, en donde la preparación de cladribina se administra oralmente. Particularmente, se describe en esta solicitud el uso de cladribina combinada con interferón beta para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los pacientes que son refractarios a al menos una terapia convencional.

5

Una realización descrita en esta solicitud revela un régimen de dosificación mejorado de la cladribina combinada con interferón beta en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Una realización adicional descrita en esta solicitud revela el uso de cladribina combinada con interferón beta para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de la esclerosis múltiple en donde se reducen los efectos adversos, permitiendo el uso adicional de la cladribina.

10

En una realización, se describe:

1. El uso de una combinación de cladribina e IFN-beta para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los pacientes que sufren de esclerosis múltiple y que son refractarios a al menos una terapia convencional para la esclerosis múltiple, en donde la cladribina se administra oralmente siguiendo los siguientes pasos secuenciales:

15

(i) un período de inducción en donde se administra la cladribina y en el que la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg a aproximadamente 3,5 mg/kg;

(ii) un período sin cladribina en el que no se administra la cladribina;

(iii) un período de mantenimiento en el que se administra la cladribina y en donde la dosis total de cladribina administrada durante el período de mantenimiento es inferior o igual a la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);

20

(iv) un período sin cladribina en el que no se administra la cladribina.

En otra realización se describe:

2. El uso de una combinación de cladribina e IFN-beta para el tratamiento de los pacientes que sufren de esclerosis múltiple y que son refractarios a al menos una terapia convencional para la esclerosis múltiple, que comprende la administración oral de cladribina siguiendo los siguientes pasos secuenciales:

25

(i) un período de inducción en donde se administra la cladribina y en el que la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,5 mg/kg a aproximadamente 3,5mg/kg;

(ii) un período sin cladribina en el que no se administra la cladribina;

(iii) un período de mantenimiento en el que se administra la cladribina y en donde la dosis total de cladribina administrada durante el período de mantenimiento es inferior o igual a la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);

30

(iv) un período sin cladribina en el que no se administra la cladribina.

En otra realización se divulga:

3. Un producto que comprende cladribina e IFN-beta como una preparación combinada de uso simultáneo, independiente o secuencial en la terapia de los pacientes que sufren de esclerosis múltiple y que son refractarios a al menos una terapia convencional para la esclerosis múltiple, en donde la cladribina se administra oralmente siguiendo los siguientes pasos secuenciales:

35

(i) un período de inducción en donde se administra la cladribina y en el que la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg a aproximadamente 3,5 mg/kg;

(ii) un período sin cladribina en el que no se administra la cladribina;

(iii) un período de mantenimiento en el que se administra la cladribina y en donde la dosis total de cladribina administrada durante el período de mantenimiento es inferior o igual a la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);

40

(iv) un período sin cladribina en el que no se administra la cladribina.

45

En otra realización se describe:

4. El uso o el producto para uso según el punto 1, 2 o 3 anteriores en esta solicitud, en donde el período de inducción dura hasta 4 meses, o hasta tres meses, o hasta 2 meses.

En otra realización se describe:

5 5. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 4 anteriores en esta solicitud, en donde el período de inducción dura hasta 2 meses y la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg.

En otra realización se describe:

10 6. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 4 anteriores en esta solicitud, en donde el período de inducción dura hasta 4 meses y la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es aproximadamente 3,5 mg/kg, preferiblemente 3,5 mg/kg.

En otra realización se describe:

7. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 5 anteriores en esta solicitud, en donde el período sin cladribina (ii) dura hasta 10 meses, o hasta 9 meses, o hasta 8 meses.

En otra realización se describe:

15 8. El uso o el producto para uso según el punto 7 anterior en esta solicitud, en donde el período sin cladribina (ii) dura 8 meses.

En otra realización se describe:

9. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 8 anteriores en esta solicitud, en donde el período sin cladribina (iv) dura hasta 10 meses.

20 En otra realización se describe:

10. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 9 anteriores en esta solicitud, en donde la duración combinada del período de inducción (i) con el período sin cladribina (ii) es aproximadamente 1 año (aproximadamente 12 meses).

En otra realización se describe:

25 11. El uso o el producto para uso según el punto 10 anterior en esta solicitud, en donde la duración del período de inducción es aproximadamente 4 meses y la duración del período sin cladribina (ii) es unos 8 meses, o la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses y la duración del período sin cladribina (ii) es de alrededor de 9 meses, o la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 10 meses.

30 En otra realización se describe:

12. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 9 anteriores en esta solicitud, en donde la duración combinada del período de inducción (i) con el período sin cladribina (ii) es aproximadamente 1 año (aproximadamente 12 meses) y la dosis total de cladribina alcanzada al final de este año de tratamiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg o aproximadamente 3,5 mg/kg, preferiblemente 3,5 mg/kg.

35 En otra realización se describe:

40 13. El uso o el producto para uso según el punto 12 anterior en esta solicitud, en donde la duración del período de inducción es aproximadamente 4 meses y la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 8 meses, o la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses y la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 9 meses, o la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 10 meses.

En otra realización se describe:

14. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 13 anteriores en esta solicitud, en donde el período de mantenimiento dura hasta 4 meses, o hasta 3 meses o hasta 2 meses.

En otra realización se describe:

15. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 14 anteriores en esta solicitud, en donde el período de mantenimiento dura hasta 2 meses, y la dosis total de cladribina que se administra durante el período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg.

En otra realización se describe:

5 16. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 15 anteriores en esta solicitud, en donde la duración combinada del período de mantenimiento (iii) con el período sin cladribina (iv) es aproximadamente 1 año (aproximadamente 12 meses).

En otra realización se describe:

10 17. El uso o el producto para uso según el punto 16 anterior en esta solicitud, en donde la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente de 4 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 8 meses, o la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 3 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 9 meses.

En otra realización se describe:

15 18. El uso o el producto para uso según el punto 16 anterior en esta solicitud, en donde la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente de 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 10 meses.

En otra realización se describe:

20 19. El uso o el producto para uso según el punto 16 anterior en esta solicitud, en donde la duración combinada del período de mantenimiento (iii) con el período sin cladribina (iv) es aproximadamente 1 año (aproximadamente 12 meses) y la dosis total de cladribina que se administra durante este año de tratamiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg.

En otra realización se describe:

25 20. El uso o el producto para uso según el punto 19 anterior en esta solicitud, en donde la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 4 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 8 meses, o la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 3 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 9 meses.

En otra realización se describe:

30 21. El uso o el producto para uso según el punto 19 anterior en esta solicitud, en donde la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 10 meses.

En otra realización se describe:

22. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 21 anteriores en esta solicitud, en donde la duración combinada del período de inducción (i), el período sin cladribina (ii), el período de mantenimiento (iii), y el período sin cladribina (iv) es aproximadamente 2 años (aproximadamente 24 meses).

35 En otra realización se describe:

23. El uso o el producto para uso según el punto 22 anterior en esta solicitud, en donde:

la duración del período de inducción es aproximadamente 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 4 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 8 meses o;

40 la duración del período de inducción es aproximadamente 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 3 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 9 meses o;

45 la duración del período de inducción es aproximadamente 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 2 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 10 meses o;

la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 4 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 8 meses o;

5 la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 3 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 9 meses o;

la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 2 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 10 meses o;

10 la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 4 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 8 meses o;

15 la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 3 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 9 meses o;

la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 2 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 10 meses.

En otra realización se describe:

20 24. El uso o el producto para uso según el punto 22 anterior en esta solicitud, en donde la duración combinada del período de inducción (i) y el período sin cladribina (ii) es aproximadamente 1 año (12 meses), la duración combinada del período de mantenimiento (iii) y el período sin cladribina (iv) es aproximadamente 1 año (aproximadamente 12 meses), la dosis total de cladribina que se administra durante el primer año de tratamiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg y la dosis total de cladribina que se administra durante el segundo año de
25 tratamiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg.

En otra realización se describe:

25. El uso o el producto para uso según el punto 24 anterior en esta solicitud, en donde:

30 la duración del período de inducción es aproximadamente 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 4 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 8 meses o;

la duración del período de inducción es aproximadamente 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 3 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 9 meses o;

35 la duración del período de inducción es aproximadamente 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 2 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 10 meses o;

la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 4 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 8 meses o;

40 la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 3 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 9 meses o;

45 la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 2 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 10 meses o;

la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 4 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 8 meses o;

la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 3 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 9 meses o;

5 la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 2 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 10 meses.

En otra realización se describe:

10 26. El uso o el producto para uso según el punto 22 anterior en esta solicitud, en donde la duración combinada del período de inducción (i) y el período sin cladribina (ii) es aproximadamente 1 año (12 meses), la duración combinada del período de mantenimiento (iii) y el período sin cladribina (iv) es aproximadamente 1 año (aproximadamente 12 meses), la dosis total de cladribina que se administra durante el primer año de tratamiento es aproximadamente 3,5 mg/kg, preferiblemente 3,5 mg/kg y la dosis total de cladribina que se administra durante el segundo año de tratamiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg.

En otra realización se describe:

15 27. El uso o el producto para uso según el punto 26 anterior en esta solicitud, en donde:

la duración del período de inducción es aproximadamente 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 4 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 8 meses o;

20 la duración del período de inducción es aproximadamente 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 3 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 9 meses o;

la duración del período de inducción es aproximadamente 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 2 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 10 meses o;

25 la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 4 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 8 meses o;

30 la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 3 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 9 meses o;

la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 2 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 10 meses o;

35 la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 4 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 8 meses o;

la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 3 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 9 meses o;

40 la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 2 meses, y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 10 meses.

En otra realización se describe:

45 28. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 27 anteriores en esta solicitud, en donde los pasos (iii) a (iv) se repiten, una, dos o tres veces.

En otra realización se describe:

29. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 28 anteriores en esta solicitud, en donde el período de inducción dura 2 meses, la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es 1,75 mg/kg, el período sin cladribina (ii) dura 10 meses, el período de mantenimiento dura 2 meses, y la dosis total de cladribina que se administra durante el período de mantenimiento es 1,75 mg/kg.

5 En otra realización se describe:

30. El uso o el producto para uso según el punto 29 anterior en esta solicitud, en donde el período sin cladribina (iv) dura 10 meses.

En otra realización se describe:

10 31. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 28 anteriores en esta solicitud, en donde el período de inducción dura 4 meses, la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es 3,5 mg/kg, el período sin cladribina (ii) dura 8 meses, el período de mantenimiento dura 2 meses, y la dosis total de cladribina que se administra durante el período de mantenimiento es 1,75 mg/kg, y el período sin cladribina (iv) dura 10 meses.

En otra realización se describe:

15 32. El uso o el producto para uso según el punto 31 anterior en esta solicitud, en donde el período sin cladribina (iv) dura 10 meses.

En otra realización se describe:

33. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 32 anteriores en esta solicitud, en donde los pasos (iii) a (iv) se repiten una vez.

20 En otra realización se describe:

34. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 33 anteriores en esta solicitud, en donde la biodisponibilidad de la cladribina es de alrededor del 40%.

En otra realización se describe:

25 35. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 34 anteriores en esta solicitud, en donde la dosis total eficaz de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es de alrededor de 0,7 mg/kg a alrededor de 1,4 mg/kg.

En otra realización se describe:

30 36. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 35 anteriores en esta solicitud, en donde la dosis total eficaz de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es de alrededor de 0,7 mg/kg o alrededor de 1,4 mg/kg.

En otra realización se describe:

37. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 36 anteriores en esta solicitud, en donde la dosis total eficaz de cladribina que se administra durante el periodo de mantenimiento es de alrededor de 0,7 mg/kg.

En otra realización se describe:

35 38. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 37 anteriores en esta solicitud, en donde la cladribina se administra de 4 a 7 días por mes, preferiblemente 4 o 5 días por mes, durante el periodo de inducción.

En otra realización se describe:

39. El uso o el producto para uso según el punto 38 anterior en esta solicitud, en donde la cladribina se administra desde el día 1 al día 5, o desde el día 1 al día 4, cada mes durante el periodo de inducción.

40 En otra realización se describe:

40. El uso o el producto para uso según el punto 38 o 39 anteriores en esta solicitud, en donde la cladribina se administra a una dosis diaria de alrededor de 0,175 mg/kg durante el periodo de inducción.

En otra realización se describe:

41. El uso o el producto para uso según el punto 38, 39 o 40 anteriores en esta solicitud, en donde la cladribina se administra varias veces al día durante el periodo de inducción, preferiblemente dos veces o tres veces al día, más preferiblemente dos veces al día.

En otra realización se describe:

5 42. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 41 anteriores en esta solicitud, en donde la cladribina se administra de 4 a 7 días por mes, preferiblemente 4 o 5 días por mes, durante el periodo de mantenimiento.

En otra realización se describe:

10 43. El uso o el producto para uso según el punto 42 anterior en esta solicitud, en donde la cladribina se administra desde el día 1 hasta el día 5 o desde el día 1 hasta el día 4 cada mes, durante el periodo de mantenimiento.

En otra realización se describe:

44. El uso o el producto para uso según el punto 42 o 43 anteriores en esta solicitud, en donde la cladribina se administra a una dosis diaria de alrededor de 0,175 mg/kg durante el periodo de mantenimiento.

En otra realización se describe:

15 45. El uso o el producto para uso según el punto 42, 43 o 44 anteriores en esta solicitud, en donde la cladribina se administra varias veces al día durante el periodo de mantenimiento, preferiblemente dos veces o tres veces al día, más preferiblemente dos veces al día.

En otra realización se describe:

20 46. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 45 anteriores en esta solicitud, en donde se administra el IFN-beta simultáneamente, separadamente o secuencialmente con la cladribina oral.

En otra realización se describe:

47. El uso o el producto para uso según el punto 46 anterior en esta solicitud, en donde el IFN-beta se administra antes del periodo de inducción (i), y/o después del periodo de mantenimiento (iii).

En otra realización se describe:

25 48. El uso o el producto para uso según el punto 46 anterior en esta solicitud, en donde el IFN-beta se administra durante el periodo sin cladribina (ii) y/o (iv).

En otra realización se describe:

49. El uso o el producto para uso según el punto 46 anterior en esta solicitud, en donde el IFN-beta se administra simultáneamente con la cladribina oral.

30 En otra realización se describe:

50. El uso o el producto para uso según el punto 49 anterior en esta solicitud, en donde el IFN-beta se administra durante el periodo de inducción (i) y/o el periodo de mantenimiento (iv).

En otra realización se describe:

35 51. El uso o el producto para uso según el punto 50 anterior en esta solicitud, en donde el IFN-beta se administra durante el periodo de inducción (i), el periodo de mantenimiento (iv) y los periodos sin cladribina (ii) y (iv).

En otra realización se describe:

52. El uso o el producto para uso según el punto 51 anterior en esta solicitud, en donde el IFN-beta se administra antes del periodo de inducción (i), durante el periodo de inducción (i), durante el periodo de mantenimiento (iv), durante los periodos sin cladribina (ii) y (iv) y después del periodo sin cladribina.

40 En otra realización se describe:

53. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 52, en donde el IFN-beta se escoge del grupo que consiste en: interferon-beta la e interferon-beta lb.

En otra realización se describe:

54. El uso o el producto para uso según el puntos 53 anterior en esta solicitud, en donde el IFN-beta se escoge del grupo que consiste en: Avonex® (Biogen), Rebif® (Serono), y Betaseron® (Berlex / Schering AG).

En otra realización se describe:

5 55. El uso o el producto para uso según el punto 54 anterior en esta solicitud, en donde el IFN-beta es Rebif® (Serono).

En otra realización se describe:

56. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 53 a 55 anteriores en esta solicitud, en donde el IFN-beta se administra sistémicamente.

En otra realización se describe:

10 57. El uso o el producto para uso según el puntos 56 anterior en esta solicitud, en donde el IFN-beta se administra por vía subcutánea o intramuscular.

En otra realización se describe:

58. El uso o el producto para uso según el punto 57 anterior en esta solicitud, en donde el IFN-beta se dosifica a al menos 44 microgramos por vía subcutánea por administración.

15 En otra realización se describe:

59. El uso o el producto para uso según el punto 57 anterior en esta solicitud, en donde el regimen de IFN-beta se escoge del grupo que consiste en: 12 MIU (44 microgramos) de IFN-beta tres veces a la semana, 12 MIU (44 microgramos) diariamente, 24 MIU (88 microgramos) tres veces a la semana y 24 MIU (88 microgramos) diariamente.

20 En otra realización se describe:

60. El uso o el producto para uso según el punto 57 anterior en esta solicitud, en donde el IFN-beta usado es Rebif® (Serono) y se administra a 44 microgramos por vía subcutánea tres veces a la semana.

En otra realización se describe:

25 61. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 60 anteriores en esta solicitud, en donde la terapia convencional se selecciona del grupo que consiste en: tratamiento con beta interferón, tratamiento con acetato de glatimarer (Copaxone®, Teva), tratamiento con natalizumab (Tysabri®, Biogen / Elan), y tratamiento con mitoxantrona (Novantrone®, Serono).

En otra realización se describe:

30 62. El uso o el producto para uso según el punto 61 anterior en esta solicitud, en donde la terapia convencional es el tratamiento con beta interferón, preferiblemente tratamiento con Betaseron® (Berlex / Schering AG); Avonex® (Biogen); o Rebif® (Serono).

En otra realización se describe:

63. El uso o el producto para uso según el punto 62 anterior en esta solicitud, en donde la terapia convencional es el tratamiento con Rebit® (Serono).

35 En otra realización se describe:

64. El uso o el producto para uso según el punto 61 o 62 anteriores en esta solicitud, en donde los pacientes que se tratan son refractarios a una, dos, tres o cuatro terapias convencionales.

En otra realización se describe:

40 65. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 64 anteriores en esta solicitud, en donde los pacientes refractarios que se tratan han experimentado al menos una recaída a pesar de recibir al menos una terapia convencional.

En otra realización se describe:

66. El uso o el producto para uso según el punto 65 anterior en esta solicitud, en donde la recaída del punto 65 sucedió durante el año anterior al principio del tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

En otra realización se describe:

5 67. El uso o el producto para uso según el punto 66 anterior en esta solicitud, en donde los pacientes que se van a tratar han experimentado al menos una recaída durante el año anterior al principio del tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y han sido tratados con Rebif® (Serono), en particular 12 MIU (44 microgramos) de Rebif® tres veces a la semana.

En otra realización se describe:

10 68. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 67 anteriores en esta solicitud, en donde los pacientes refractarios que se van a tratar tienen un aumento en el número de lesiones cerebrales o un aumento en el volumen de las lesiones cerebrales en el SNC como se detecta usando métodos como la técnica de MRI, a pesar de recibir al menos una terapia convencional.

En otra realización se describe:

15 69. El uso o el producto para uso según el punto 68 anterior en esta solicitud, en donde el aumento en el número de lesiones cerebrales o aumento en el volumen de las lesiones cerebrales sucede durante el año anterior al principio del tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

En otra realización se describe:

20 70. El uso o el producto para uso según el punto 69 anterior en esta solicitud, en donde los pacientes que se van a tratar tienen un aumento en el número de lesiones cerebrales o un aumento en el volumen de las lesiones cerebrales en el SNC durante el año anterior al principio del tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y han sido tratados con Rebif® (Serono), en particular 12 MIU (44 microgramos) de Rebif® tres veces a la semana.

En otra realización se describe:

25 71. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 70 anteriores en esta solicitud, en donde los pacientes refractarios que se van a tratar han experimentado al menos una recaída y desarrollado un aumento de la discapacidad debido a formas progresivas de la enfermedad.

En otra realización se describe:

72. El uso o el producto para uso según cualquiera de los puntos 1 a 71 anteriores en esta solicitud, en donde los pacientes refractarios que se van a tratar sufren de un empeoramiento de MS, en particular MS secundaria progresiva, progresiva remitente o de recaída-remisión que empeora.

Descripción detallada de la invención

30 Definiciones

El término "esclerosis múltiple" en el sentido de la invención presente puede definirse como en la clasificación DSM-IV (Diagnosis and Statistical Manual of Inflammatory CNS Disorders, cuarta edición, American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994).

35 La "dosis total" o "dosis acumulativa" se refiere a la dosis total de cladribina administrada durante el tratamiento, es decir, la dosis a la que se llegó al final del tratamiento que se calcula sumando las dosis diarias. Por ejemplo, la dosis total de cladribina correspondiente a un tratamiento de cladribina de 0,7 mg/kg 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 total eficaz" o "dosis eficaz acumulativa" se refiere a la dosis biodisponible de cladribina después de un período de administración determinado, es decir, la dosis biodisponible a la que se llegó al final del tratamiento que se calcula sumando las dosis diarias reducidas por el coeficiente de biodisponibilidad. Por ejemplo, la dosis total eficaz 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 alrededor del 40% es 1,4 mg/kg o la dosis total eficaz 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.

45 Normalmente, la biodisponibilidad de la cladribina o de una formulación de cladribina utilizada en el contexto de esta invención es de aproximadamente el 30% a alrededor del 90%, preferiblemente de alrededor del 40% a alrededor del 60%, tal como alrededor del 50%.

"Una semana" se refiere a un periodo de tiempo de unos 5, unos 6 o 7 días.

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

5 "Tratamiento" comprende la sucesión secuencial de un "tratamiento de inducción" y al menos un "tratamiento de mantenimiento". Normalmente, un tratamiento según la invención comprende un "tratamiento de inducción" y aproximadamente uno o aproximadamente dos o aproximadamente tres tratamientos de mantenimiento. Por lo general, un tratamiento según la invención es de unos 2 años (unos 24 meses) o unos 3 años (unos 36 meses) o unos 4 años (unos 48 meses).

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

15 Un "período sin cladribina" es un período en el que no se administra cladribina al paciente. Durante un período sin cladribina, el paciente puede estar libre de cualquier administración o ser dosificado con una píldora placebo u otro fármaco excepto cladribina. Un período sin cladribina dura hasta unos 10 meses o hasta unos 9 meses o hasta unos 8 meses. Por ejemplo, un período sin cladribina dura desde unos 8 a unos 10 meses, normalmente al menos unos 8 meses.

20 Un "tratamiento de mantenimiento" consiste en la sucesión secuencial de (i) un período de mantenimiento en el que la cladribina o la preparación farmacéutica de cladribina descrita en esta solicitud es administrada por vía oral a una dosis menor o igual que la dosis de cladribina administrada oralmente durante el tratamiento de inducción y (ii) un período sin cladribina. Un período de mantenimiento dura hasta unos 4 meses, o hasta unos 3 meses o hasta unos 2 meses, preferiblemente hasta unos 2 meses. Por ejemplo, un período de mantenimiento dura aproximadamente de 2 a 4 meses, preferiblemente durante unos 2 meses. Un período de mantenimiento consiste en la administración oral de cladribina o de una preparación farmacéutica de la misma durante aproximadamente 1 a aproximadamente 7 días cada mes.

25 En el contexto de esta invención, el efecto beneficioso, incluyendo pero no limitado a una atenuación, reducción, merma o disminución del desarrollo patológico tras la aparición de la enfermedad, puede verse después de uno o más de los "tratamientos", después de un "tratamiento de inducción", después de un "tratamiento de mantenimiento" o durante un período sin cladribina.

"Dosis diaria" se refiere a la dosis total de cladribina que se administra por vía oral al paciente cada día de la administración. La dosis diaria puede realizarse por medio de una sola o varias administraciones por día, tales como por ejemplo una vez al día, dos veces al día o tres veces al día.

35 La dosis administrada, como única o múltiples dosis, a un individuo variará dependiendo de una variedad de factores, incluyendo las propiedades farmacocinéticas, condición de los pacientes y sus características (sexo, edad, peso corporal, salud, tamaño), grado de los síntomas, tratamientos concomitantes, frecuencia del tratamiento y el efecto deseado.

40 Los pacientes que sufren MS pueden ser definidos por ejemplo como teniendo MS definida clínicamente o definida por el 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*).

45 "Recaídas" implican problemas neurológicos que ocurren durante un breve período, normalmente días pero a veces tan corto como horas o incluso minutos. Estos ataques suelen implicar problemas motores, sensoriales, visuales o de coordinación en la fase temprana de la enfermedad. Más tarde, pueden aparecer problemas de vejiga, intestino, sexuales y cognitivos. A veces el comienzo del ataque se produce durante varias semanas. La típica recaída de MS envuelve un período de empeoramiento, con el desarrollo de déficit neurológico, luego una meseta, en la que el paciente no está mejor pero tampoco peor seguido de un período de recuperación. La recuperación usualmente comienza dentro de unas semanas.

50 La "eficacia" de un tratamiento tal como se describe en esta solicitud puede ser medida en función de los cambios en el curso de la enfermedad en respuesta al uso de acuerdo con la invención. Por ejemplo, la eficacia del tratamiento de MS puede medirse por la frecuencia de recaídas en RRMS y la presencia o ausencia de nuevas lesiones en el

SNC como se detecta utilizando métodos como la técnica de MRI (*Miller et al. 1996. Neurology. 47(Suppl 4): S217; Evans et al., 1997. Ann. Neurology. 41:125-132*).

La observación de la reducción y/o supresión de las lesiones en las imágenes mejoradas con gadolinio T₁ por resonancia (MRI) (que se piensa que representan zonas de inflamación activa) da una variable primaria de eficacia.

5 Variables de eficacia secundarias incluyen el volumen de las lesiones cerebrales en las imágenes por resonancia mejoradas de MRI T₁, número de lesiones mejoradas MRI T₁, volumen de lesión MRI T₂ (se piensa que representa el total de la morbilidad, es decir, desmielinización, gliosis, inflamación y pérdida de axón), volumen de lesión hipointensa mejorada MRI T₁, (se piensa que representa principalmente la desmielinización primaria y pérdida de axón), progresión de MS, frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y el tiempo hasta la exacerbación. La
10 puntuación de la escala expandida del estado de discapacidad y la puntuación de la escala de valoración neurológica de Scripps (SNRS) (*Sipe et al., 1984, Neurology, 34, 1368-1372*). Métodos de diagnóstico precoz y preciso de la esclerosis múltiple y de seguimiento de la progresión de la enfermedad se describen en *Mattson, 2002, Expert Rev. Neurotherapeutics, 319-328*.

15 El grado de discapacidad de los pacientes de MS puede medirse por ejemplo por la puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) de Kurtzke (*Kurtzke, 1983, Neurology, 33, 1444-1452*). Normalmente una disminución en la puntuación de EDSS se corresponde con una mejoría en la enfermedad y a la inversa, un aumento en la puntuación de EDSS se corresponde con un empeoramiento de la enfermedad.

Cladribina (2-CdA)

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

20 La cladribina puede formularse en cualquier preparación farmacéutica adecuada para administración oral. Formulaciones representativas orales de 2-CdA se describen en (documento de patente internacional WO 96/19230; WO 96/19229; documentos de patente de Estados Unidos US 6.194.395; US 5.506.214; documentos de patente internacional WO 2004/087100; WO 2004/087101), el contenido de los cuales se incorpora aquí como referencia. A continuación figuran algunos ejemplos de ingredientes para las formulaciones orales.

25 Los procedimientos para preparar 2-CdA son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la preparación 2-CdA se describe en (documento de patente europea EP 173.059; documentos de patente internacional WO 04/028462; WO 04/028462; documento de patente de Estados Unidos US 5.208.327; documento de patente internacional WO 00/64918) y *Robins et al., J. Am. Chem. Soc., 1984, 106: 6379*. De forma alternativa, preparaciones farmacéuticas de 2-CdA pueden adquirirse en los laboratorios de Bedford, Bedford, Ohio.

30 La administración oral de cladribina puede ser en forma de cápsula, comprimido, suspensión oral o jarabe. Los comprimidos o cápsulas pueden contener desde unos 3 a unos 500 mg de cladribina. Preferentemente pueden contener unos 3, o unos 10 mg de cladribina, más preferentemente pueden contener unos 3, unos 5 o unos 10 mg de cladribina. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina y pueden contener, además de la cladribina en la cantidad indicada más arriba, una pequeña cantidad, por ejemplo menos del 5% en peso, de estearato de magnesio
35 u otro excipiente. Los comprimidos pueden contener la cantidad que antecede de la sustancia y un aglutinante, que puede ser una solución de gelatina, una pasta de almidón en agua, alcohol polivinilpolivinílico en agua, etc. con un recubrimiento de azúcar típico.

40 En una realización preferida descrita en esta solicitud, se formula la cladribina como comprimidos. Preferentemente dichos comprimidos contienen 3 mg o 10 mg de 2-CdA. Incluso más preferentemente dichos comprimidos son los descritos en la tabla 2 a continuación en esta solicitud (3 mg o 10 mg de 2-CdA por comprimido).

Composiciones de cladribina

Las composiciones descritas en esta solicitud pueden además comprender uno o más ingrediente(s) adicional(es) farmacéuticamente aceptables tales como alumbre, estabilizadores, agentes antimicrobianos, tampones, agentes de color, agentes saborizantes, adyuvantes y similares.

45 Las composiciones descritas en esta solicitud pueden estar en la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional. Por ejemplo, comprimidos y cápsulas de administración oral pueden contener excipientes convencionales incluyendo pero no limitándose a, aglutinantes, rellenos, lubricantes, desintegrantes y agentes humectantes. Aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, jarabes, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón y polivinilpirrolidona. Rellenos incluyen, pero no se limitan a, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina,
50 almidón de maíz, fosfato de calcio y sorbitol. Lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio,

ácido esteárico, talco, polietilenglicol y sílice. Desintegrantes incluyen, pero no se limitan a, almidón de patata y glicolato de almidón de sodio. Agentes humectantes incluyen, pero no se limitan a, el laurilsulfato sódico. Los comprimidos pueden estar recubiertos con arreglo a métodos bien conocidos en la técnica.

5 Las composiciones descritas en esta solicitud también pueden ser formulaciones líquidas incluyendo, sin limitarse a, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes y elixires. Las composiciones pueden formularse también como un producto seco para ser reconstituido con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichos preparados líquidos pueden contener aditivos incluyendo, pero no limitado a, agentes suspensores, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes. Los agentes suspensores incluyen, pero no se limitan a, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de azúcar/glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel
10 de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas. Agentes emulsionantes incluyen, pero se limitan a, la lecitina, monooleato de sorbitan y acacia. Vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, aceites comestibles, aceite de almendras, aceite fraccionado de coco, ésteres oleosos, propilenglicol y alcohol etílico. Conservantes incluyen, pero no se limitan a, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico.

Interferón beta (IFN-beta o IFN-b)

15 Como se describe en esta solicitud, la cladribina debe administrarse en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de IFN-beta. IFN-beta puede administrarse antes de, simultáneamente o secuencialmente a la cladribina. Los agentes activos que deban administrarse simultáneamente con otros agentes terapéuticos pueden administrarse en las mismas o diferentes composiciones y por las mismas o diferentes vías de administración.

20 El término "interferón beta" (IFN-beta o IFN-b), como se usa en esta solicitud, pretende incluir interferón de fibroblastos humanos, que puede ser nativo, es decir, purificado de una fuente natural, u obtenido mediante técnicas de ADN recombinante de fuentes procariotas (por ejemplo, Escherichia coli, E. coli) o de células eucariotas hospedantes, por ejemplo, de células de levadura o células de mamíferos. Las células de mamíferos, tales como las células de ovario de hámster chino (CHO) o células humanas son un hospedante preferido para la producción de IFN-beta recombinante. El IFN-beta puede ser glicosilado o no glicosilado. Si el IFN-beta utilizado en esta solicitud,
25 no es glicosilado (por ejemplo, el procedente de E. coli), se prefiere administrar cantidades superiores de IFN-beta a fin de obtener un efecto biológico o farmacológico comparable al del IFN-beta glicosilado. Por ejemplo, preferiblemente se administra una cantidad de IFN-beta no glicosilado que es aproximadamente 10 veces superior a la cuantía de IFN-beta glicosilado para poder obtener actividades comparables.

30 El término "interferón beta" como se usa en esta solicitud, también abarca derivados funcionales, muteinas, análogos y fragmentos, o proteínas de fusión de IFN-beta, por lo tanto, los términos "interferón (IFN)" y "interferón beta (IFN-beta)", como se usan en esta solicitud, son destinados a incluir interferón de fibroblastos en particular de origen humano, como el obtenido por aislamiento de fluidos biológicos u obtenido mediante técnicas recombinantes de ADN de células hospedantes procariotas o eucariotas, así como sus sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos. El uso de interferón de origen humano se prefiere en esta solicitud.

35 En una realización descrita en esta solicitud la proteína de interferón beta utilizada es el interferón beta-1a, tal como por ejemplo Avonex® (Biogen) o Rebif® (Serono). En otra realización descrita en esta solicitud la proteína de interferón beta utilizada es el interferón beta-1b, tal como por ejemplo Betaseron® (Berlex / Schering AG).

Preferentemente, el IFN-beta que se utiliza en el marco descrito en la presente solicitud es Betaseron® (Berlex / Schering AG); AVONEX® (Biogen); o Rebif® (Serono). Incluso el IFN-beta preferido, es Rebif® (Serono).

40 Rebif® (interferón beta 1a) es una glicoproteína purificado de 166 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 22.500 daltones. Es producida por tecnología de ADN recombinante usando células de ovario de hámster chino maquinadas genéticamente en las que se ha introducido el gen de beta interferón humano. La secuencia de aminoácidos de Rebif® es idéntica a la del interferón beta humano derivado de fibroblastos naturales. El interferón beta natural y el interferón beta-1a (Rebif®) están glicosilados y cada uno contiene un resto
45 carbohidrato complejo único vinculado al N.

Con un estándar de referencia calibrado frente al estándar de beta interferón natural de la Organización Mundial de la salud (segundo estándar internacional de interferón, fibroblastos humanos GB 23 902 531), Rebif® tiene una actividad específica de aproximadamente 270 millones de unidades internacionales (MIU) de actividad antiviral por mg de interferón beta-1a determinado en un bioensayo de efecto citopático *in vitro* utilizando células WISH y virus de
50 la estomatitis vesicular.

Tabla de conversión para MIU y microgramos de IFN-beta

MIU	3	12	18	24
microgramos	11	44	66	88

44 microgramos de Rebif® contienen aproximadamente 12 MIU de actividad antiviral usando este método.

5 Rebif® (interferón beta recombinante humano) es el desarrollo más reciente en la terapia de interferón para la esclerosis múltiple (MS) y representa un avance significativo en el tratamiento. Rebif® es el interferón (IFN) beta-1a, producido a partir de líneas de células de mamífero. Se ha establecido que el interferón beta-1a administrado por vía subcutánea tres veces por semana es eficaz en el tratamiento de la esclerosis múltiple de recaída-remisión (RRMS). El interferón beta-1a puede tener un efecto positivo sobre el curso a largo plazo de MS reduciendo el número y la gravedad de las recaídas y reduciendo la carga de la enfermedad y la actividad de la enfermedad medidas por MRI.

10 Como se describe en esta solicitud, cuando el IFN beta es IFN-beta-1b recombinante producido en E. coli, comercialmente disponible bajo la marca registrada Betaseron, preferentemente se puede administrar por vía subcutánea cada segundo día en una dosis de alrededor de 250 a 300 microgramos o de 8 MIU a 9,6 MIU por persona.

15 Como se describe en esta solicitud, cuando el IFN beta es IFN beta-1a recombinante producido en células de ovario de hámster chino (células CHO), comercialmente disponible bajo la marca registrada de Avonex, puede preferentemente administrarse por vía intramuscular una vez por semana a una dosis de alrededor de 30 microgramos a 33 microgramos o de 6 MIU a 6,6 MIU por persona.

20 Como se describe en esta solicitud, cuando el IFN beta es IFN beta-1a recombinante producido en células de ovario de hámster chino (células CHO), comercialmente disponible bajo la marca registrada de Rebif, puede preferentemente administrarse por vía subcutánea tres veces a la semana (TIW) en una dosis de 22 a 44 microgramos o de 6 MIU a 12 MIU por persona. Preferiblemente, se elige una dosis de 44 microgramos o 12 MIU por aplicación.

Las proteínas IFN-beta descritas en esta solicitud pueden incluir derivados funcionales, variantes y muteínas de IFN-beta.

25 "Derivados funcionales" como se usa en esta solicitud cubren derivados de IFN-beta y sus variantes o muteínas y proteínas fusionadas, que pueden prepararse a partir de los grupos funcionales que se producen como cadenas laterales en los restos de los grupos N o C terminales, por procedimientos conocidos en la técnica. Estos derivados funcionales se incluyen en esta solicitud, siempre que sigan siendo farmacéuticamente aceptables, es decir, que no destruyan la actividad de la proteína, que es sustancialmente similar a, o mejor que la actividad del IFN-beta, y no confieran propiedades tóxicas a las composiciones que los contengan.

30 Estos derivados pueden, por ejemplo, incluir cadenas laterales de polietilenglicol, que pueden mejorar otras propiedades de la proteína, tales como la estabilidad, semivida, biodisponibilidad, tolerancia por el cuerpo humano, o la inmunogenicidad. Para lograr este objetivo, IFN-beta puede ser vinculado por ejemplo al polietilenglicol (PEG). La PEGilación puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos, descritos en el documento de patente internacional WO 92/13095, por ejemplo. En particular, PEG-IFN puede ser preparado conforme a la enseñanza del documento de patente internacional WO 99/55377.

35 Por lo tanto, en una realización preferida, el derivado funcional de IFN-beta comprende al menos un resto conectado a uno o más grupos funcionales, que se producen como una o más cadenas laterales de los restos de aminoácido. Una realización en la que el resto es un resto de polietilenglicol (PEG) es altamente preferida. De conformidad con la presente invención, varios restos de PEG también pueden estar unidos al IFN-beta.

40 Otros derivados incluyen una proteína modificada de interferón beta, tal como una forma de interferón beta de acción prolongada. En particular, el interferón beta de acción prolongada puede seleccionarse de Interferón beta pegilado, proteínas de fusión HAS-interferón beta y proteínas de fusión Fc-interferón-beta.

45 Otros derivados incluyen ésteres alifáticos de los grupos carboxilo, amidas de los grupos carboxilo por reacción con amoniaco o amins primarias o secundarias, derivados de N-acilo de grupos amino libres de los residuos de

aminoácido formados con restos acilos (por ejemplo, grupos alcanilo o aroilo carbocíclicos) o derivados O-acilos derivados de grupos hidroxilo libres (por ejemplo los de los restos de serilo o treonilo) formados con restos acilos.

"Variantes" o "muteínas", como se utiliza en el marco de esta solicitud, se refiere a los análogos de IFN-beta, en los que uno o más de los restos de aminoácidos del IFN-beta natural se sustituyen por diferente restos de aminoácidos, o son eliminados, o uno o más restos de aminoácidos se agregan a la secuencia natural de IFN-beta, sin disminuir considerablemente la actividad de los productos resultantes, en comparación con el tipo silvestre de IFN-beta. Estas muteínas son preparadas por síntesis conocidas y/o por técnicas de mutagénesis dirigida al sitio, o cualquier otra técnica conocida adecuada para ello.

La "variante" o "muteína" en conformidad con la presente invención incluye proteínas codificadas por un ácido nucleico, como ADN o ARN, que hibridizan al ADN o ARN codificando el IFN-beta como se describe por ejemplo, en el documento de patente de Estados Unidos 4.738.931 bajo condiciones estrictas. El término "condiciones estrictas" se refiere a las condiciones de hibridación y posterior lavado, a lo que aquellos con habilidad ordinaria en la técnica se refieren convencionalmente como "estricto". Véase Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Interscience, N.Y., §§6.3 y 6.4 (1987, 1992). Sin limitación, ejemplos de condiciones estrictas incluyen condiciones de lavado de 12-20° C por debajo de la T_m calculada del híbrido en estudio en, por ejemplo, 2 x SSC y 0,5% SDS durante 5 minutos, 2 x SSC y 0,1% SDS durante 15 minutos, 0,1 x SSC y 0,5% SDS a 37° C durante de 30 a 60 minutos, y, luego, un 0,1 x SSC y 0,5% SDS a 68° C durante de 30 a 60 minutos. Aquellos con habilidad ordinaria en esta técnica comprenderán que las condiciones estrictas también dependen de la longitud de las secuencias de ADN, oligonucleótido sondas (tales como bases de 10-40) o mezclas de oligonucleótidos sondas. Si se utilizan sondas mixtas, es preferible utilizar cloruro de tetrametilamonio (TMAC) en lugar de SSC. Véase Ausubel, supra.

La identidad refleja una relación entre dos o más secuencias de polipéptido o dos o más secuencias de polinucleótido, determinada comparando las secuencias. En general, la identidad se refiere a una correspondencia exacta de nucleótido a nucleótido o aminoácido a aminoácido de las dos secuencias de polinucleótidos o de polipéptido, respectivamente, en la longitud de las secuencias comparadas.

Para las secuencias donde no existe una correspondencia exacta, puede determinarse un "% de identidad". En general, las dos secuencias que se comparan se alinean para dar una correlación máxima entre las secuencias. Esto puede incluir insertar "brechas" en una o ambas de las secuencias, para aumentar el grado de alineación. Puede determinarse un % de identidad sobre toda la longitud de cada una de las secuencias que se comparan (llamado alineación global), que es especialmente adecuado para secuencias de la misma longitud o longitud muy similar, o sobre longitudes más cortas, definidas (llamado alineación local), que es más adecuado para secuencias de longitud desigual.

Métodos para comparar la identidad y la homología de dos o más secuencias son bien conocidos en la técnica. Así, por ejemplo, programas disponibles en el paquete de análisis de secuencia de Wisconsin, versión 9.1 (Devereux J et al., 1984), por ejemplo los programas BESTFIT y GAP, pueden utilizarse para determinar el % de identidad entre dos polinucleótidos y el % de identidad y el % de homología entre dos secuencias de polipéptido. BESTFIT utiliza el algoritmo de "homología local" de Smith y Waterman (1981) y encuentra la mejor región específica de similitud entre las dos secuencias. Otros programas para determinar la identidad y/o similitud entre secuencias también son conocidos en la técnica, por ejemplo la familia de programas de BLAST (Altschul S F et al, 1990, Altschul S F et al, 1997, accessible en la página web principal del NCBI en www.ncbi.nlm.nih.gov) Y FASTA (Pearson W R, 1990).

La "variante" o "muteína" de conformidad con la presente invención incluye proteínas con una secuencia de aminoácidos suficientemente repetitiva de la del IFN-beta, de manera que tenga una actividad sustancialmente similar al IFN-beta. Un ensayo funcional para evaluar si cualquier variante o muteína tiene una actividad similar al IFN-beta es por ejemplo el ensayo que mide la actividad de interferón en el efecto citopático del virus de la estomatitis vesicular en células WISH, por ejemplo, descrito por Youcefi et al., 1985. Así, puede determinarse si cualquier muteína dada tiene sustancialmente la misma actividad que el IFN-beta por medio de una experimentación rutinaria.

En una realización preferida, cualquier variante o muteína tiene al menos el 40% de identidad o homología con la secuencia de IFN-beta como se divulga por ejemplo en el documento de patente de Estados Unidos US 4.738.931. Más preferentemente, tiene al menos el 50%, por lo menos el 60%, por lo menos el 70%, al menos el 80% o, más preferentemente, al menos el 90% de identidad o homología correspondientes.

Muteínas de IFN-beta, que pueden utilizarse en esta solicitud, o el ácido nucleico que las codifica, incluyen un conjunto finito de secuencias sustancialmente correspondientes como péptidos de sustitución o polinucleótidos que

pueden obtenerse rutinariamente por una persona de habilidad ordinaria en la técnica, sin experimentación indebida, basado en las enseñanzas y orientaciones presentadas en esta solicitud.

5 Los cambios preferidos para muteínas como se describe en esta solicitud son lo que se conoce como sustituciones "conservadoras". Sustituciones conservadoras de aminoácidos de polipéptidos de IFN-beta pueden incluir aminoácidos sinónimos dentro de un grupo que tienen propiedades fisicoquímicas suficientemente similares tal que la sustitución entre miembros del grupo preservará la función biológica de la molécula (Grantham, 1974). Está claro que podrán efectuarse inserciones y eliminaciones de aminoácidos también en las secuencias definidas anteriormente sin alterar su función, particularmente si las inserciones o eliminaciones sólo implican unos pocos aminoácidos, por ejemplo, menos de treinta, y preferiblemente menos de diez, y no se eliminan o desplazan aminoácidos que son esenciales para una conformación funcional, por ejemplo, residuos de cisteína. Las proteínas y muteínas producidas por dichas eliminaciones y/o inserciones están dentro del ámbito de la invención presente.

10 Preferiblemente, los grupos de aminoácidos sinónimos son aquellos definidos en la tabla I. Más preferentemente, los grupos de aminoácidos sinónimos son los definidos en la tabla II; y más preferentemente los grupos de aminoácidos sinónimos son los definidos en la tabla III.

15 TABLA I

Grupos preferidos de aminoácidos sinónimos

Aminoácido	Grupo sinónimo
Ser	Ser, Thr, Gly, Asn
Arg	Arg, Gln, Lys, Glu, His
Leu	Ile, Phe, Tyr, Met, Val, Leu
Pro	Gly, Ala, Thr, Pro
Thr	Pro, Ser, Ala, Gly, His, Gln, Thr
Ala	Gly, Thr, Pro, Ala
Val	Met, Tyr, Phe, Ile, Leu, Val
Gly	Ala, Thr, Pro, Ser, Gly
Ile	Met, Tyr, Phe, Val, Leu, Ile
Phe	Trp, Met, Tyr, Ile, Val, Leu, Phe
Tyr	Trp, Met, Phe, Ile, Val, Leu, Tyr
Cys	Ser, Thr, Cys
His	Glu, Lys, Gln, Thr, Arg, His
Gln	Glu, Lys, Asn, His, Thr, Arg, Gln
Asn	Gln, Asp, Ser, Asn
Lys	Glu, Gln, His, Arg, Lys
Asp	Glu, Asn, Asp
Glu	Asp, Lys, Asn, Gln, His, Arg, Glu
Met	Phe, Ile, Val, Leu, Met
Trp	Trp

TABLA II

Grupos más preferidos de aminoácidos sinónimos

Aminoácido	Grupo sinónimo
Ser	Ser
Arg	His, Lys, Arg

ES 2 384 399 T3

Leu	Leu, Ile, Phe, Met
Pro	Ala, Pro
Thr	Thr
Ala	Pro, Ala
Val	Val, Met, Ile
Gly	Gly
Ile	Ile, Met, Phe, Val, Leu
Phe	Met, Tyr, Ile, Leu, Phe
Tyr	Phe, Tyr
Cys	Cys, Ser
His	His, Gln, Arg
Gln	Glu, Gln, His
Asn	Asp, Asn
Lys	Lys, Arg
Asp	Asp, Asn
Glu	Glu, Gln
Met	Met, Phe, Ile, Val, Leu
Trp	Trp

TABLA III

Los grupos más preferidos de aminoácidos sinónimos

Aminoácido	Grupo sinónimo
Ser	Ser
Arg	Arg
Leu	Leu, Ile, Met
Pro	Pro
Thr	Thr
Ala	Ala
Val	Val
Gly	Gly
Ile	Ile, Met, Leu
Phe	Phe
Tyr	Tyr
Cys	Cys, Ser
His	His
Gln	Gln
Asn	Asn
Lys	Lys
Asp	Asp
Glu	Glu
Met	Met, Ile, Leu
Trp	Met

Ejemplos de la producción de sustituciones de aminoácidos en proteínas que pueden utilizarse para obtener muteínas de IFN-beta para su uso en esta solicitud incluyen cualquier paso de cualquier método conocido, tal como los presentados en los documentos de patente de Estados Unidos N° 4.959.314, 4.588.585 y 4.737.462, para Mark et al; 5.116.943 para Kohts et al., 4.965.195 para Namen et al; 4.879.111 para Chong et al; y 5.017.691 para Lee et al; y las proteínas sustituidas con lisina presentadas en el documento de patente de Estados Unidos N° 4.904.584 (Shaw et al).

La "variante" o "muteína" tal como se describe en esta solicitud incluye también los llamados "interferones de consenso". Los "Interferones de consenso" son variantes de IFN que no existen naturalmente (documento de patente de Estados Unidos N° 6.013.253). Los interferones de consenso también pueden utilizarse en esta solicitud.

Como se describe en esta solicitud, una sal de IFN-beta también puede utilizarse para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

El término "sales" como se usa en esta solicitud se refiere tanto a sales de grupos carboxilo como a sales de adición de ácido de grupos amino de las proteínas descritas anteriormente o sus análogos. Sales con un grupo carboxilo pueden formarse por medios conocidos en la técnica e incluyen sales inorgánicas, por ejemplo, sales de sodio, calcio, amonio, de hierro o de cinc y similares y sales con bases orgánicas como aquellas formadas, por ejemplo, con aminas, como la trietanolamina, arginina o lisina, piperidina, procaína y similares. Sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, sales con ácidos minerales, tales como, por ejemplo, el ácido clorhídrico o ácido sulfúrico y sales con ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, el ácido acético o ácido oxálico. Por supuesto, que cualquiera de dichas sales debe conservar la actividad biológica del IFN-beta, que puede ser medida por ejemplo en el bioensayo descrito anteriormente.

El término "proteína fusionada" se refiere a un polipéptido que comprende IFN-beta, o una variante o muteína o fragmento del mismo, fusionado con otra proteína, que, por ejemplo, tiene un tiempo de residencia extendido en fluidos corporales. El IFN-beta por lo tanto puede ser fusionado a otra proteína, polipéptido o similar, por ejemplo, una inmunoglobulina o un fragmento de la misma.

Por lo tanto, en una realización adicional, IFN-beta comprende una fusión de inmunoglobulina, es decir IFN-beta es una proteína fusionada que comprende todo o parte del IFN-beta fusionado a todo o una parte de una inmunoglobulina. Los métodos para fabricar proteínas de fusión de inmunoglobulina son bien conocidos en la técnica, tales como los descritos en el documento de patente internacional WO 01/03737, por ejemplo. La persona experta en la técnica comprenderá que la resultante proteína de fusión descrita en esta solicitud conserva la actividad biológica de IFN-beta. La fusión puede ser directa o a través de un péptido corto vinculador que puede ser tan corto como de 1 a 3 residuos de aminoácidos de longitud o más largo, por ejemplo, de 13 residuos de aminoácidos de longitud. Dicho vinculador puede ser un tripéptido de la secuencia E-F-M (Glu-Phe-Met), por ejemplo, o un vinculador de secuencia de 13 aminoácidos compuesto por Glu-Phe-Gly-Ala-Gly-Leu-Val-Leu-Gly-Gly-Gln-Phe-Met, o un vinculador rico en Gly-Ser introducido entre la secuencia de IFN-beta y la secuencia derivada de una secuencia de inmunoglobulina. La proteína de fusión resultante tiene mejores propiedades, tales como un tiempo de residencia extendido en fluidos corporales (semivida), un aumento de la actividad específica, aumento del nivel de expresión o la purificación de la proteína de fusión es más fácil.

En una realización adicional preferida, IFN-beta está fusionado a la región constante de una molécula de Ig, a menudo llamada la parte Fc de la inmunoglobulina. Preferiblemente, está fusionado a regiones de cadena pesada, tal como los dominios CH2 y CH3 de IgG1 humana, por ejemplo. Otras isoformas de moléculas Ig también son adecuadas para la generación de proteínas de fusión de acuerdo con la invención presente, tal como las isoformas IgG2, IgG3 o IgG4, u otras clases de Ig, tal como IgM o IgA, por ejemplo. La proteína de fusión pueden ser monomérica o multimérica, hetero- o homomultimérica. Los métodos de preparación de proteínas de fusión de inmunoglobulina son conocidos en la técnica, por ejemplo, del documento de patente europea EP 526 452 o del documento de patente de Estados Unidos 5.155.027. Proteínas de fusión de Ig que comprenden residuos de IFN-beta se describen por ejemplo en el documento de patente europea EP 227 110, el documento de patente de Estados Unidos 5.541.087, el documento de patente internacional WO 97/24137 o el documento de patente internacional WO 00/23472.

Un "fragmento" se refiere en esta solicitud a cualquier subconjunto de IFN-beta, es decir, un péptido más corto, que conserva la actividad biológica deseada como se mide por ejemplo en el bioensayo descrito anteriormente. Los fragmentos pueden ser fácilmente preparados por eliminación de aminoácidos desde cualquiera de los extremos de

la molécula y probando el péptido resultante en cuanto a sus propiedades como un agonista de los receptores. Se conocen proteasas para quitar un aminoácido de cada vez tanto del terminal N como del terminal C de un polipéptido, de manera que pueden determinarse fragmentos determinantes, que mantienen la actividad biológica deseada, por ejemplo, en la prueba descrita por Youcefi et al., 1985 e implica sólo experimentación rutinaria.

- 5 Mientras que en esta solicitud se describen métodos para hacer los derivados definidos anteriormente, estos derivados también pueden hacerse por métodos de síntesis de proteínas convencionales, que son bien conocidos por aquellos especializados en la técnica.

10 El IFN-beta, o una variante/mutéina, derivado funcional, fragmento activo o proteína de fusión del mismo que tengan actividad de IFN-beta, se administran preferiblemente sistémicamente, y preferiblemente por vía subcutánea o intramuscular. Las vías intradérmica, transcutánea (por ejemplo, en formulaciones de liberación lenta), intravenosa, oral, intracraneal, epidural, tópica, rectal e intranasales también están dentro de la invención presente.

15 Cualquier otra vía terapéuticamente eficaz de administración también puede ser utilizada, por ejemplo la absorción a través de tejidos epiteliales o endoteliales o por terapia génica en donde una molécula de ADN que codifica al IFN-beta se administra al paciente (por ejemplo, a través de un vector), que causa que IFN-beta sea expresado y secretado en vivo.

20 IFN-beta puede formularse como una composición farmacéutica, es decir, junto con un vehículo, excipientes o similares farmacéuticamente aceptables. La definición de "farmacéuticamente aceptables" pretende abarcar a cualquier vehículo que no interfiera con la eficacia de la actividad biológica del ingrediente activo y que no sea tóxico para el hospedante al que se administra. Por ejemplo, para administración parenteral, la proteína(s) activa(s) puede formularse en forma de dosis unitaria para inyección en vehículos tales como solución salina, solución de dextrosa, albúmina del suero y solución de Ringer.

25 Como se describe en esta solicitud, cuando IFN-beta es el IFN-beta recombinante 1a, producido en células de ovario de hámster chino (células CHO), comercialmente disponibles bajo la marca registrada Rebif, preferentemente puede formularse como una formulación sin HSA (seroalbúmina humana) (que contiene interferón recombinante beta-1a más excipientes) como se describe en el documento de patente internacional WO2004/096263.

30 La dosis administrada, como dosis única o dosis múltiple, a un individuo pueden variar dependiendo de una variedad de factores, incluyendo las propiedades farmacocinéticas de IFN-beta, ruta de administración, estado y características del paciente (sexo, edad, peso corporal, salud, tamaño), extensión de los síntomas, tratamientos concurrentes, y frecuencia del tratamiento. El ajuste y manipulación de los intervalos de dosificación establecidos pueden determinarse por aquellos especializados en la técnica.

35 En una realización descrita en esta solicitud, IFN-beta se dosifica por lo menos a 44 mcg por vía subcutánea por administración. Las dosis y regímenes preferidos descritos en esta solicitud se seleccionan del grupo que consiste en: 12MIU (44 mcg) de IFN-beta tres veces a la semana, 12 MIU (44 mcg) diariamente, 24 MIU (88 mcg) tres veces a la semana, 24 MIU (88 mcg) diarios. Estas dosis preferentemente son administradas por vía subcutánea. En una realización particularmente preferida el IFN-beta se dosifica a 44 mcg por vía subcutánea tres veces por semana.

También se prefiere administrar IFN-beta a 100 mcg (unos 27 MIU) una vez por semana por vía intramuscular.

Las dosis diarias también pueden darse en dosis divididas o en forma de liberación sostenida efectiva para obtener los resultados deseados. La segunda o posteriores administraciones pueden llevarse a cabo con una dosis que es la misma, menor o mayor que la dosis inicial o anterior administrada al individuo.

40 **Pacientes**

Los pacientes para ser tratados según el método descrito en esta solicitud son pacientes que sufren de esclerosis múltiple, que son refractarios a al menos a una terapia convencional para MS.

45 Preferentemente los pacientes refractarios están siendo tratados con una terapia convencional para MS que no es clínicamente adecuada para aliviar uno o más síntomas asociados con tal desorden. Normalmente, estos pacientes sufren de esclerosis múltiple pero experimentan empeoramiento o estancamiento de los síntomas de la enfermedad a pesar de ser tratados para MS con tal terapia convencional y requieren tratamiento adicional para mejorar los síntomas asociados con su enfermedad.

En una realización descrita en esta solicitud, la terapia convencional se selecciona del grupo que consiste en: el tratamiento con interferón beta, tratamiento con acetato de glatimarer (Copaxone®, Teva), tratamiento con natalizumab (Tysabri®, Biogen-Elan) o tratamiento con mitoxantrona (Novantrone®, Serono). En una realización preferida, la terapia convencional es el tratamiento con interferón beta, preferentemente tratamiento con Betaseron® (Berlex / Schering AG); Abones® (Biogen); o Rebif® (Serono). En una realización incluso más preferida, la terapia convencional es el tratamiento con Rebif® (Serono).

En una realización descrita en esta solicitud, los pacientes que se van a tratar según el método descrito en esta solicitud son refractarios a uno, dos, tres o cuatro de las terapias convencionales descritas en esta solicitud.

En una realización particular, los pacientes refractarios que se van a tratar han experimentado por lo menos una recaída, en particular una, dos, tres, cuatro o cinco recaídas, independientemente de la progresión de la discapacidad, a pesar de recibir al menos una terapia convencional. Preferiblemente, la al menos una recaída, en particular la una, dos, tres, cuatro o cinco recaídas, sucedieron durante el año anterior al comienzo del tratamiento de acuerdo con la invención presente. En una realización particular, los pacientes que se van a tratar han experimentado al menos una recaída, en particular una, dos, tres, cuatro o cinco recaídas, durante el año anterior al comienzo del tratamiento de la invención presente y han sido tratados con Rebif® (Serono), en particular 12 MIU (44 mcg) de Rebif® tres veces por semana.

En una realización particular, los pacientes refractarios que se van a tratar han experimentado por lo menos una recaída, en particular una, dos, tres, cuatro o cinco recaídas, y desarrollado creciente incapacidad debido a formas progresivas de la enfermedad, a pesar de recibir al menos una terapia convencional. El grado de discapacidad de los pacientes de MS puede medirse por ejemplo por la puntuación de la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) de Kurtzke (*Kurtzke, 1983, Neurology, 33, 1444-1452*). Normalmente una disminución 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. En una realización particular, la al menos una recaída, en particular una, dos, tres, cuatro o cinco recaídas ocurrieron durante el año anterior al comienzo del tratamiento descrito en esta solicitud. En una realización particular, los pacientes que se van a tratar han experimentado al menos una recaída, en particular una, dos, tres, cuatro o cinco recaídas, durante el año precedente al principio del tratamiento de la presente invención y han sido tratados con Rebif® (Serono), en particular 12 MIU (44 mcg) de Rebif® tres veces por semana

En una realización particular los pacientes refractarios que se van a tratar desarrollan un aumento de la discapacidad debido a formas progresivas de la enfermedad, a pesar de recibir al menos una terapia convencional. El grado de discapacidad de los pacientes de MS puede medirse por ejemplo por la puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) de Kurtzke (*Kurtzke, 1983, Neurology, 33, 1444-1452*). Normalmente una disminución 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. En una realización particular, los pacientes que se van a tratar experimentan un aumento en su puntuación de EDSS de 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8 o 8,5, a pesar de recibir al menos una terapia convencional. Preferentemente, el aumento en la puntuación de EDSS es de 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, o 5, a pesar de recibir al menos una terapia convencional. Incluso más preferentemente, el aumento en la puntuación de EDSS es de 0,5, 1, 1,5 o 2, 2,5 a pesar de recibir al menos una terapia convencional. Lo más preferente, el aumento en la puntuación de EDSS es de 0,5, 1, o 1,5, (preferiblemente 1) a pesar de recibir al menos una terapia convencional. En una realización preferida, dicho aumento en la puntuación de EDSS ocurrió durante uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o diez años antes del comienzo del tratamiento descrito en esta solicitud. Preferentemente el aumento en la puntuación de EDSS ocurrió durante uno, dos, tres, cuatro o cinco años antes del comienzo del tratamiento descrito en esta solicitud.

Incluso más preferentemente, el aumento en la puntuación de EDSS ocurrió durante uno, dos o tres años antes del inicio del tratamiento de acuerdo con la invención presente. Más preferentemente, el aumento en la puntuación de EDSS ocurrió durante uno o dos, preferiblemente un año antes del comienzo del tratamiento según la invención presente. En una realización preferida descrita en la presente solicitud, los pacientes a ser tratados experimentaron un incremento en su puntuación EDSS asociado a al menos una recaída, en particular una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o diez recaídas, preferiblemente una, dos, tres, cuatro o cinco recaídas, incluso más preferiblemente una, dos o tres recaídas, lo más preferible una o dos recaídas (preferiblemente una) recaída. En una realización particular, los pacientes que se van a tratar han experimentado aumento en su puntuación de EDSS como se describió anteriormente en esta solicitud a pesar de ser tratados con Rebif® (Serono), en particular 12 MIU (44 mcg) de Rebif® tres veces por semana.

5 En una realización particular, los pacientes refractarios que se van a tratar han adquirido mayor número de lesiones o mayor volumen de la lesión cerebral en el SNC como se detectó utilizando métodos como la técnica de MRI (*Miller et al., 1996, Neurology, 47 (Suplemento 4): S217; Evans et al., 1997, Ann Neurology, 41:125-132*), a pesar de recibir al menos una terapia convencional. En una realización particular, el número aumentado de lesiones o el aumento del volumen de la lesión cerebral se produjo durante el año anterior al comienzo del tratamiento descrito en esta solicitud.

10 En una realización particular, los pacientes que se van a tratar han adquirido mayor número de lesiones o aumentado el volumen de la lesión cerebral en el SNC durante el año anterior precedente al comienzo del tratamiento descrito en esta solicitud y han sido tratados con Rebif® (Serono), en particular 12 MIU (44 mcg) de Rebif® tres veces por semana.

En una realización descrita en esta solicitud, los pacientes refractarios que se van a tratar sufren de empeoramiento de la MS, en particular secundaria progresiva, de remisión progresiva o empeoramiento de recaída-remisión, a pesar de ser tratados por terapia convencional.

15 En una realización descrita en esta solicitud, los pacientes refractarios que se van a tratar según el método de la invención presente son los pacientes que sufren de esclerosis múltiple de múltiples recaídas (PRMS) o esclerosis múltiple progresiva primaria (PPMS).

En una realización descrita en esta solicitud, se seleccionan pacientes hombres o mujeres entre 18 y 55 años.

Terapia combinada de cladribina oral e interferon beta (IFN-beta o IFN-b) según la invención presente

20 Tal como se describe en esta solicitud, la cladribina es administrada en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de IFN-beta. IFN-beta se administra antes, simultáneamente y/o secuencialmente con cladribina. Los agentes activos que deban administrarse simultáneamente con otros agentes terapéuticos pueden administrarse en las mismas o diferentes composiciones y en las mismas o diferentes vías de administración.

25 Un objeto descrito en esta solicitud reside en el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta para la fabricación de un medicamento para tratar pacientes que sufren de esclerosis múltiple y que son refractarios a por lo menos una terapia convencional para la esclerosis múltiple, en la que la cladribina es administrada oralmente siguiendo la siguiente secuencia de pasos a continuación:

(i) un período de inducción en el que se administra la cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es desde aproximadamente 1,7 mg/kg a alrededor de 3,5 mg/kg;

(ii) un período sin cladribina en donde no se administra cladribina;

30 (iii) un período de mantenimiento en donde se administra cladribina y en donde la dosis total de cladribina para ser administrada durante el período de mantenimiento es inferior o igual a la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);

(iv) un período sin cladribina donde no se administra cladribina.

35 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde el período de inducción dura hasta alrededor de 4 meses o hasta alrededor de 3 meses o hasta alrededor de 2 meses.

En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde el período de inducción dura hasta unos 2 meses.

40 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde el período de inducción dura hasta unos 4 meses.

45 En una realización más preferida, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en el que la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg. En una realización preferida, la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg y el período de inducción dura hasta unos 2 meses.

- 5 En una realización más preferida, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es aproximadamente 3,5 mg/kg, preferiblemente 3,5 mg/kg. En una realización preferida, la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es aproximadamente 3,5 mg/kg, preferiblemente 3,5 mg/kg y el periodo de inducción dura hasta unos 4 meses.
- En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde el período sin cladribina (ii) dura hasta unos 10 meses, o hasta unos 9 meses o hasta alrededor de 8 meses.
- En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde el periodo sin cladribina (ii) dura hasta alrededor de 8 meses.
- 10 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde el periodo sin cladribina (ii) dura hasta alrededor de 8 meses.
- En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde el periodo sin cladribina (ii) dura hasta alrededor de 10 meses.
- 15 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde la duración combinada del periodo de inducción (i) con el periodo sin cladribina (ii) es de alrededor de 1 año (unos 12 meses). Preferiblemente la duración del periodo de inducción es de alrededor de 4 meses y la duración del periodo sin cladribina (ii) es aproximadamente de 8 meses, o la duración del periodo de inducción es de alrededor de 3 meses y la duración del periodo sin cladribina (ii) es de alrededor de 9 meses, o la duración del periodo de inducción es de alrededor de 2 meses y la duración del periodo sin cladribina (ii) es de alrededor de 10 meses.
- 20 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde la duración combinada del periodo de inducción (i) con el período sin cladribina (ii) es aproximadamente 1 año (aproximadamente 12 meses) y la dosis total de cladribina alcanzada al final de este año de tratamiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg o aproximadamente 3,5 mg/kg, preferiblemente 3,5 mg/kg. Preferiblemente la duración del periodo de inducción es aproximadamente 4 meses y la duración del periodo sin cladribina (ii) es aproximadamente 8 meses, o la duración del periodo de inducción es aproximadamente 3 meses y la duración del periodo sin cladribina (ii) es aproximadamente 9 meses, o la duración del periodo de inducción es aproximadamente 2 meses y la duración del periodo sin cladribina (ii) es aproximadamente 10 meses.
- 25 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde el periodo sin cladribina (iv) dura hasta aproximadamente 10 meses, o hasta aproximadamente 9 meses o hasta aproximadamente 8 meses.
- 30 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde el período sin cladribina (iv) dura hasta unos 10 meses.
- En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde el período sin cladribina (iv) dura al menos unos 8 meses.
- 35 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde los períodos sin cladribina (ii) y/o (iv) duran entre unos 8 y unos 10 meses.
- En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde una píldora placebo es administrada durante el período sin cladribina.
- 40 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta, se describe en esta solicitud, en donde el período sin cladribina está libre de cualquier administración.
- En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde el período de mantenimiento dura hasta unos 4 meses, o hasta unos 3 meses o hasta unos 2 meses, preferiblemente hasta unos 2 meses.
- 45 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde la dosis total de cladribina para ser administrada durante el período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg. En una realización más preferida, la dosis total de cladribina para ser

administrada durante el período de mantenimiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg y el período de mantenimiento dura hasta unos 2 meses.

5 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde la duración combinada del período de mantenimiento (iii) con el período sin cladribina (iv) es aproximadamente de 1 año (aproximadamente 12 meses). Preferiblemente la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 4 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente de 8 meses, o la duración del período de mantenimiento (iii) es de unos 3 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 9 meses. Incluso más preferentemente, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 10 meses

10 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde la duración combinada del período de mantenimiento (iii) con el período sin cladribina (iv) es aproximadamente de 1 año (aproximadamente 12 meses) y la dosis total de cladribina administrada durante este año de tratamiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente, 1,75 mg/kg. Preferentemente la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente de 4 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es alrededor de 8 meses, o la duración del período de mantenimiento (iii) es de unos 3 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 9 meses. Incluso más preferentemente, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 10 meses.

20 En una realización más; el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde la duración combinada del periodo de inducción (i), el periodo sin cladribina (ii), el período de mantenimiento (iii) y el período sin cladribina (iv) es de unos 2 años (unos 24 meses). En una realización, la duración del período de inducción es aproximadamente de 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de unos 4 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de aproximadamente 8 meses. En otra realización la duración del período de inducción es aproximadamente de 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de unos 3 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 9 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es aproximadamente de 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 10 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es de unos 3 meses, la duración del periodo sin cladribina (ii) es aproximadamente de 9 meses, la duración del periodo de mantenimiento (iii) es de unos 4 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de aproximadamente 8 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de unos 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de unos 3 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 9 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es alrededor de 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de unos 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de unos 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de aproximadamente 10 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es alrededor de 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de unos 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de unos 4 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de aproximadamente 8 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de unos 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de unos 3 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 9 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del periodo sin cladribina (ii) es de unos 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de unos 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 10 meses.

45 En una realización más el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde la duración combinada del período de inducción (i) y el período sin cladribina (ii) es alrededor de 1 año (12 meses), la duración combinada del periodo de mantenimiento (iii) y el periodo sin cladribina (iv) es de alrededor de 1 año (alrededor de 12 meses), la dosis total de cladribina administrada durante el primer año de tratamiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg y la dosis total de cladribina administrada durante el segundo año de tratamiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg. En una realización, la duración del período de inducción es aproximadamente de 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de aproximadamente 8 meses, la duración del periodo de mantenimiento (iii) es de unos 4 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de aproximadamente 8 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es aproximadamente de 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de unos 3 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de

- unos 9 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es de unos 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 10 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es alrededor de 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de alrededor de 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de unos 4 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de aproximadamente 8 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente de 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 3 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 9 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente de 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 10 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de unos 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de unos 4 meses y la duración del período sin Cladribina (iv) es aproximadamente 8 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de unos 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de unos 3 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 9 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de unos 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 10 meses.
- En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde la duración combinada del período de inducción (i) y el período sin cladribina (ii) es de aproximadamente 1 año (12 meses), la duración combinada del período de mantenimiento (iii) y el período sin cladribina (iv) es aproximadamente 1 año (aproximadamente 12 meses), la dosis total de cladribina a administrarse durante el primer año de tratamiento es aproximadamente 3,5 mg/kg y la dosis total de cladribine para ser administrada durante el segundo año de tratamiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg. En una realización, la duración del período de inducción es aproximadamente de 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente de 4 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de aproximadamente 8 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es alrededor de 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de unos 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 3 meses y la duración del período sin cladribina (iv) de unos 9 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es aproximadamente de 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 10 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses, la duración de período sin cladribina (ii) es de unos 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de unos 4 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de aproximadamente 8 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es de alrededor de 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente de 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de unos 3 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 9 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es aproximadamente 3 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente de 9 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 10 meses. En otra realización la duración del período de inducción es de 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 4 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 8 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de unos 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de aproximadamente 3 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 9 meses. En otra realización, la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es de unos 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es de aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es de unos 10 meses.
- En otra realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde los pasos (iii) a (iv) se repiten por lo menos una, dos o tres veces.

Otra realización preferida descrita en esta solicitud reside en el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta para la fabricación de un medicamento para tratar a los pacientes que sufren de esclerosis múltiple y que son

refractarios a por lo menos una terapia convencional para la esclerosis múltiple, en donde cladribina es para administrarse oralmente siguiendo la secuencia de pasos a continuación:

- (i) un periodo de inducción en el que se administra la cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es de alrededor de 1,7 mg/kg a alrededor de 3,5 mg/kg;
- 5 (ii) un periodo sin cladribina en el cual no se administra cladribina;
- (iii) un período de mantenimiento en donde se administra cladribina y en donde la dosis total de cladribina para ser administrada durante el período de mantenimiento es inferior o igual a la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i)
- (iv) un período sin cladribina en donde no se administra cladribina.

10 En donde el período de inducción dura hasta unos 4 meses, o hasta unos 3 meses, o hasta unos 2 meses; el período sin cladribina (ii) dura hasta unos 10 meses, o hasta unos 9 meses o hasta unos 8 meses; el período de mantenimiento (iii) dura hasta unos 2 meses; el período sin cladribina (iv) dura hasta unos 10 meses; la dosis total de cladribina para ser administrada durante el período de mantenimiento es aproximadamente 1,7 mg/kg y los pasos (iii) a (iv) van a realizarse una, dos o tres veces.

15 En otra realización, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los pacientes que sufren de esclerosis múltiple y que son refractarios a por lo menos una terapia convencional para la esclerosis múltiple, en donde la cladribina se administra oralmente siguiendo los siguientes los pasos secuenciales a continuación:

- 20 (i) un período de inducción en donde se administra la cladribina y en donde la dosis total eficaz de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 0,7 mg/kg a aproximadamente 1,4 mg/kg;
- (ii) un periodo sin cladribina en el cual no se administra cladribina;
- (iii) un período de mantenimiento en donde se administra cladribina y en donde la dosis total eficaz de cladribina administrada durante el período de mantenimiento (iii) es inferior o igual a la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i)
- 25 (iv) un período sin cladribina en donde no se administra cladribina.

30 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN beta se describe en esta solicitud para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los pacientes que sufren de esclerosis múltiple y que son refractarios a por lo menos una terapia convencional para la esclerosis múltiple, en donde la cladribina se administra oralmente siguiendo los siguientes pasos secuenciales a continuación:

- (i) un período de inducción en donde se administra la cladribina y en donde la dosis total eficaz de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 0,7 mg/kg a aproximadamente 1,4 mg/kg;
- (ii) un periodo sin cladribina en el cual no se administra cladribina;
- 35 (iii) un período de mantenimiento en donde se administra cladribina y en donde la dosis total eficaz de cladribina administrada durante el período de mantenimiento es inferior a la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);
- (iv) un período sin cladribina en donde no se administra cladribina.

40 En donde el período de inducción dura hasta unos 4 meses, o hasta unos 3 meses o hasta unos 2 meses; el período sin cladribina (ii) dura hasta unos 10 meses, o hasta unos 9 meses o hasta unos 8 meses; el período de mantenimiento (iii) dura hasta unos 2 meses; el período sin cladribina (ii) dura hasta unos 10 meses; la dosis total eficaz de cladribina para ser administrada durante el período de mantenimiento es de alrededor de 0,7 mg/kg y los pasos (iii) a (iv) se van a realizar una, dos o tres veces.

45 En otra realización preferida, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los pacientes que sufren de esclerosis múltiple y que son

refractarios a por lo menos una terapia convencional para la esclerosis múltiple, en donde la cladribina es administrada oralmente siguiendo los pasos secuenciales a continuación:

- (i) un período de inducción en donde se administra la cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg a aproximadamente 3,5 mg/kg;
 - 5 (ii) un periodo sin cladribina en el cual no se administra cladribina;
 - (iii) un período de mantenimiento en donde se administra cladribina y en donde la dosis total de cladribina administrada durante el período de mantenimiento es inferior a la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);
 - (iv) un período sin cladribina en donde no se administra cladribina.
- 10 En donde el período de inducción dura hasta unos 4 meses, o hasta unos 3 meses o hasta unos 2 meses; el período sin cladribina (ii) dura hasta unos 10 meses, o hasta unos 9 meses o hasta unos 8 meses; el período de mantenimiento (iii) dura hasta unos 2 meses; el período sin cladribina (iv) dura hasta unos 10 meses; la dosis total de cladribina para ser administrada durante el período de mantenimiento es de alrededor de 1,7 mg/kg y los pasos (iii) a (iv) se van a realizar una, dos o tres veces.
- 15 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, donde cladribina se administra por vía oral en una dosis diaria de unos 3 a 30 mg de cladribina, preferentemente de 5 a 20 mg de cladribina, más preferiblemente 10 mg de cladribina.
- En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es aproximadamente 3,5 mg/kg, y la dosis total de cladribina para ser administrada durante el período de mantenimiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg.
- 20 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde la dosis total eficaz de cladribina alcanzada al final del período de inducción es aproximadamente 1,4 mg/kg y la dosis total eficaz de cladribina que se administra durante el periodo de mantenimiento es aproximadamente 0,7 mg/kg.
- 25 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde cladribina se administra por vía oral una vez al día durante el período de inducción.
- En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde cladribina se administra varias veces al día por vía oral durante el período de inducción, preferiblemente dos o tres veces al día, más preferentemente dos veces al día.
- 30 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde cladribina se administra por vía oral aproximadamente alrededor de 1 a alrededor de 7 días al mes, preferiblemente de unos 4 a 7 días al mes durante el período de inducción y preferiblemente incluso 4 o 5 días por mes durante el período de inducción.
- 35 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde cladribina se administra oralmente aproximadamente 0,02 días/kg a alrededor de 0,08 días/kg por mes durante el período de inducción.
- En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde cladribina se administrado oralmente alrededor de 0,02 días/kg a alrededor de 0,08 días/kg por mes durante el período de mantenimiento.
- 40 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde cladribina se administra por vía oral en una dosis diaria de unos 10 mg de cladribina desde el día 1 al día 2 cada mes durante el período de inducción.
- 45 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde cladribina se administra por vía oral en una dosis diaria de unos 10 mg de cladribina desde el día 1 al día 3 cada mes durante el período de inducción.

En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde cladribina se administra por vía oral en una dosis diaria de unos 10 mg de cladribina desde el día 1 a aproximadamente el día 4 cada mes durante el período de inducción.

5 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde cladribina se administra por vía oral en una dosis diaria de unos 10 mg de cladribina desde el día 1 a alrededor del día 5 cada mes durante el período de inducción.

En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde cladribina se administra por vía oral en una dosis diaria de unos 10 mg de cladribina desde el día 1 a alrededor del día 6 de cada mes durante el período de inducción.

10 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde Cladribina se administra por vía oral en una formulación descrita en el documento de patente internacional WO 2004/087101 o en el documento de patente internacional WO 2004/087100. Una formulación de cladribina particularmente preferida es la que se describe en el documento de patente internacional WO 2004/087101, ejemplo 3 o en la tabla 2 del ejemplo 1 de la presente solicitud.

15 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta, se describe en esta solicitud, donde cladribina se administra por vía oral en una dosis diaria de unos 10 mg de cladribina desde el día 1 a alrededor del día 4 de cada mes durante el período de inducción y en donde la formulación farmacéutica es una formulación farmacéutica descrita en el documento de patente internacional WO 2004/087101 o WO 2004/087100.

20 En una realización más, el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta se describe en esta solicitud, en donde la cladribina se administra por vía oral en una dosis diaria de alrededor de 10 mg de cladribina desde el día 1 a alrededor del día 5 de cada mes durante el período de inducción y en donde la formulación farmacéutica es una formulación farmacéutica descrita en los documentos de patente internacional WO 2004/087101 o en WO 2004/087100.

25 Como se describió anteriormente en esta solicitud, la cladribina se administra en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de IFN-beta. La administración oral de cladribina e IFN-beta puede ser simultánea, separada o secuencial. Por lo tanto, un objeto de la invención presente reside en cualquier uso de una combinación de cladribina e IFN-beta divulgada en esta solicitud, en la que cladribina es oralmente administrada siguiendo los pasos secuenciales divulgados en esta solicitud y en donde IFN-beta se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con cladribina oral.

30 Otro objeto descrito en esta solicitud reside en el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta como se divulga en esta solicitud, en donde cladribina es oralmente administrada siguiendo los pasos secuenciales divulgados en esta solicitud y donde IFN-beta es administrado antes del período de inducción (i), y/o después del período de mantenimiento (iii).

35 Otro objeto descrito en esta solicitud reside es el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta como se divulga en esta solicitud, donde cladribina es oralmente administrada siguiendo los pasos secuenciales divulgados en esta solicitud y donde IFN-beta es administrado en el período sin cladribina (ii) y/o (iv).

40 En una realización preferida descrita en esta solicitud IFN-beta se administra simultáneamente con cladribina oral. Por lo tanto, otro objeto descrito en esta solicitud reside en el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta como se describe en esta solicitud, en donde cladribina es administrada oralmente siguiendo los pasos secuenciales divulgados en esta solicitud y en donde IFN-beta es administrado durante el periodo de inducción (i) y/o el período de mantenimiento (iv). Aún más preferentemente IFN-beta es administrado durante el periodo de inducción (i), el período de mantenimiento (iv) y los períodos sin cladribina (ii) y (iv). Incluso más preferentemente, IFN-beta es administrado antes del periodo de inducción (i), durante el período de inducción (i), durante el período de mantenimiento (iv), durante los períodos sin cladribina (ii) y (iv) y después del período sin cladribina (iv).

45 Como se divulgó en esta solicitud anteriormente, en una realización preferida descrita en esta solicitud la proteína IFN-beta es elegida del grupo que consiste en: interferón beta 1a, tal como, por ejemplo Avonex® (Biogen) o Rebif® (Serono) y el interferón beta 1b, tal como, por ejemplo Betaseron® (Berlex / Schering AG). Preferiblemente, el IFN-beta para ser utilizado en la presente solicitud es Rebif® (Serono).

IFN-beta es preferiblemente administrado sistémicamente, y preferentemente por vía subcutánea o intramuscular. En una realización descrita en esta solicitud, el IFN-beta es dosificado por lo menos a 44 microgramos por vía subcutánea por administración. Las dosis y regímenes preferidos de conformidad con la invención presente están seleccionados del grupo que consiste en: 12 MIU (44 microgramos) de IFN-beta tres veces a la semana, 12 MIU (44 microgramos) diariamente, 24 MIU (88 microgramos) tres veces a la semana, 24 MIU (88 microgramos) diariamente. Preferentemente, estas dosis deben administrarse por vía subcutánea. En una realización particularmente preferida IFN-beta es dosificado a 44 microgramos por vía subcutánea tres veces por semana, preferentemente en este caso el IFN-beta utilizado es Rebif® (Serono).

Métodos de tratamiento mediante una terapia de combinación de cladribina oral e interferon beta (IFN-beta o IFN-b), según la invención presente

En otra realización un producto que comprende una combinación de cladribina e IFN-beta es descrita en esta solicitud para su uso en el tratamiento de los pacientes que sufren de esclerosis múltiple y que son refractarios a por lo menos una terapia convencional para la esclerosis múltiple, que comprende la administración oral de cladribina siguiendo los pasos secuenciales a continuación:

- (i) un periodo de inducción en donde cladribina es administrada y en el que la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es de aproximadamente 1,5 mg/kg a unos 3,5 mg /kg;
- (ii) un período sin cladribina en donde no se administra cladribina;
- (iii) un periodo de mantenimiento en el que se administra cladribina y en donde la dosis total de cladribina para ser administrada durante el periodo de mantenimiento es inferior o igual a la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- (iv) un período sin cladribina donde no se administra cladribina.

En una realización preferida, un producto que comprende una combinación de cladribina e IFN-beta es descrito en esta solicitud para su uso en el tratamiento de los pacientes que sufren de esclerosis múltiple y que son refractarios a por lo menos una terapia convencional para la esclerosis múltiple, que comprende la administración oral de cladribina siguiendo los pasos secuenciales siguientes:

- (i) un período de inducción en donde cladribina es administrada y en donde la dosis total eficaz de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde alrededor de 0,7 mg/kg a aproximadamente 1,4 mg/kg;
- (ii) un período sin cladribina donde no se administra cladribina;
- (iii) un período de mantenimiento en donde cladribina se administra y en donde la dosis total eficaz de cladribina administrada durante el periodo de mantenimiento es inferior o igual a la dosis total eficaz de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- (iv) un período sin cladribina donde no se administra cladribina.

En una realización más, el producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en esta solicitud, en donde los pasos (iii) a (iv) son para repetirse al menos una o dos veces.

En una realización preferida, un producto que comprende una combinación de cladribina e IFN-beta es descrito en esta solicitud para uso en el tratamiento de los pacientes que sufren de esclerosis múltiple y que son refractarios a por lo menos una terapia convencional para la esclerosis múltiple, en donde cladribina se administra por vía oral siguiendo los siguientes pasos secuenciales a continuación:

- (i) un período de inducción, en donde cladribina es administrada y en donde la dosis total eficaz de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde alrededor de 1,7 mg/kg a aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un período sin cladribina donde no se administra cladribina;
- (iii) un período de mantenimiento en donde cladribina se administra y en donde la dosis total de cladribina para administrarse durante el periodo de mantenimiento es inferior o igual a la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);

(iv) y opcionalmente un período sin cladribina donde no se administra cladribina.

En una realización más, el producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en esta solicitud, en donde el período de inducción dura hasta unos 4 meses, o hasta unos 3 meses o hasta unos 2 meses.

5 En una realización más preferida, el producto para uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en esta solicitud, en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg. En una realización preferida, la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es alrededor de 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg, y el período de inducción dura hasta unos 2 meses.

10 En una realización más preferida, el producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en esta solicitud, en donde la dosis total de cladribina alcanzado al final del período de inducción es aproximadamente 3,5 mg/kg, preferiblemente 3,5 mg/kg. En una realización preferida, la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es aproximadamente 3,5 mg/kg, preferiblemente 3,5 mg/kg, y el período de inducción dura hasta unos 4 meses.

15 En una realización más preferida, el producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en este solicitud, en donde la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es aproximadamente 1,4 mg/kg.

En una ulterior realización más preferida, un producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en este solicitud, en donde el período sin cladribina dura hasta unos 10 meses, o hasta unos 9 meses o hasta unos 8 meses.

20 En una realización más preferida, un producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en este solicitud, en donde el período de mantenimiento dura hasta unos 4 meses, o hasta unos 3 meses o hasta unos 2 meses.

25 En una realización más preferida, un producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en este solicitud, en donde la dosis total de cladribina para ser administrada durante el período de mantenimiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg.

En una realización más un producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en esta solicitud, en donde la dosis eficaz total de cladribina a ser administrada durante el periodo de mantenimiento es de alrededor de 0,7 mg/kg.

30 En una realización más preferida, un producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en esta solicitud, en donde el período de mantenimiento es seguido por un período sin cladribina.

En una realización más preferida, un producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en este solicitud, en el que la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es aproximadamente 3,5 mg/kg y la dosis total de cladribina para ser administrada durante el período de mantenimiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg.

35 En una realización más, un producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en esta solicitud, en donde la dosis total eficaz de cladribina alcanzada al final del período de inducción es alrededor de 1,4 mg/kg y la dosis total eficaz de cladribina para ser administrada durante el período de mantenimiento es de alrededor de 0,7 mg/kg.

40 En una realización más, un producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en esta solicitud, en el que cladribina se administra por vía oral en una dosis diaria de alrededor de 3 a alrededor de 30 mg.

En una realización más, un producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en esta solicitud, en donde cladribina se administra por vía oral en una dosis diaria de alrededor de 10 mg.

45 En una realización más, un producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en esta solicitud, en donde cladribina se administra por vía oral desde alrededor de 1 a alrededor de 7 días al mes durante el período de inducción, preferentemente de unos 4 a 7 días al mes durante el período de inducción y preferiblemente incluso 4 o 5 días por mes durante el período de inducción.

En una realización más, un producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta es divulgado en esta solicitud, donde los pasos (iii) a (iv) son para repetirse por lo menos una o dos veces.

5 Como se reveló en esta solicitud anteriormente, cladribina es administrada en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de IFN-beta. La administración de cladribina oral e IFN-beta puede ser simultánea, separada o secuencial. Por lo tanto, un objeto descrito en esta solicitud, reside en cualquier producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta divulgada en esta solicitud, en la que cladribina es administrada por vía oral siguiendo los pasos secuenciales divulgados en esta solicitud y en donde IFN-beta se administra simultánea, separada o secuencialmente con cladribina oral.

10 Otro objeto descrito en esta solicitud reside en el producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta como se divulga en esta solicitud, en donde cladribina es administrada oralmente siguiendo los pasos secuenciales divulgados en esta solicitud y en donde donde IFN-beta es administrado antes del período de inducción (i), y/o después del período de mantenimiento (iii).

15 Otro objeto descrito en esta solicitud reside en el producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta como se divulga en esta solicitud, en el que cladribina es administrada por vía oral siguiendo los pasos secuenciales divulgados en esta solicitud y donde IFN-beta es administrado durante el período sin cladribina (ii) y/o (iv).

20 En una realización preferida descrita en esta solicitud, IFN-beta es administrado simultáneamente con cladribina oral. Por lo tanto, otro objeto descrito en esta solicitud reside en el producto para el uso de una combinación de cladribina e IFN-beta como se divulga en esta solicitud, en donde cladribina se administra por vía oral siguiendo los pasos secuenciales divulgados en esta solicitud y en donde IFN-beta se administra durante el periodo de inducción (i) y/o el período de mantenimiento (iv), Incluso más preferentemente, IFN-beta es para ser administrado durante el periodo de inducción (i), el período de mantenimiento (iv) y los períodos sin cladribina (ii) y (iv). Incluso más preferentemente, IFN se administra antes del periodo de inducción (i) durante el período de inducción (i), durante el periodo de mantenimiento (iv), durante los períodos sin cladribina (ii) y (iv) y después del período sin Cladribina (iv).

25 Como se divulgó anteriormente en esta solicitud, en una realización preferida descrita en esta solicitud, la proteína IFN-beta es elegida del grupo que consiste en: interferón beta 1a, tal como, por ejemplo Avonex® (Biogen) o Rebif® (Serono) y el interferón beta 1b, tal como, por ejemplo Betaseron® (Berlex/Schering AG). Preferentemente, el IFN-beta para ser utilizado dentro del marco de la presente invención es Rebif® (Serono).

30 IFN-beta es preferentemente para administrarse sistemáticamente y preferentemente por vía subcutánea o intramuscular. En una realización descrita en esta solicitud, el IFN-beta es dosificado por lo menos a 44 microgramos por vía subcutánea por administración. Los regímenes y dosis preferidas como se describe en este solicitud son seleccionados del grupo que consiste en 12 MIU (44 microgramos) de IFN-beta tres veces por semana, 12 MIU (44 microgramos) diarios, 24 MIU (88 microgramos) tres veces a la semana, 24 MIU (88 microgramos) diarios. Preferentemente, estas dosis deben administrarse por vía subcutánea. En una realización particularmente preferida el IFN-beta es dosificado a 44 microgramos por vía subcutánea tres veces por semana, preferentemente en este caso el IFN-beta utilizado es Rebif® (Serono).

Más aspectos y ventajas de la invención se revelarán en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Las abreviaturas siguientes se refieren respectivamente a las definiciones siguientes:

40 **kg** (kilogramo), **µg** (microgramo), **mg** (miligramo), **AEs** (efectos adversos), **SNC** (sistema nervioso central), **CSF** (líquido cefalorraquídeo), **EDSS** (escala expandida del estado de discapacidad), **SNRS** (escala de valoración neurológica), **IFN** (interferón), **iv** (intravenoso), **MIU** (unidades internacionales en millones), **MS** (esclerosis múltiple), **MRI** (resonancia magnética de imagen), **p.o.** (vía oral), **PMPS** (esclerosis múltiple progresiva primaria), **PRMS** (esclerosis múltiple de recaída progresiva), **RRMS** (múltiple esclerosis de recaída-remisión), **SPMS** (esclerosis múltiple progresiva secundaria), s.c. (subcutánea), **TIW** (tres veces a la semana), **2-CdA** (2-cloro-2'-desoxiadenosina o cladribina), **UI** (unidad internacional).

45 La eficacia y seguridad de la administración de cladribina por vía oral, administración eventualmente de multidosis, y administración en combinación con IFN-beta, según la invención pueden evaluarse por ejemplo siguiendo los protocolos a continuación

Ejemplo 1: cladribina Oral en el tratamiento de las formas de recaída de MS

Se llevó a cabo un estudio de sesenta pacientes con formas de recaída de esclerosis múltiple clínicamente definida. Cada paciente es examinado primero en cuanto al funcionamiento hepático, renal, y de la médula ósea para establecer los valores de referencia.

- 5 Los pacientes son seleccionados de hombre o mujer, entre 18 y 55 años de edad, que habían tenido una o más recaídas en los 12 meses anteriores. Las pacientes femeninas son mujeres no embarazadas. Los pacientes son asignados al azar a uno de los grupos de tratamiento enumerados en la tabla 1 a continuación:

Tabla 1:

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

- 10 Cada uno de los pacientes en los grupos 2 y 3 recibe 3 mg o 10 mg de 2-CdA (1, 2 o 3 administracion(es) al día según el peso del paciente) combinado en una formulación de ciclodextrina como se describe en el documento de patente internacional 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:

15

Table 2:

Nombre del ingrediente	Fórmula mg/comprimido	Fórmula mg/comprimido
Complejo de cladribina-2-hidroxipropil-β-ciclodextrina*	153,75 Equivalente a 10 mg 2-CdA	30,60 Equivalente a 3 mg 2-CdA
Polvo de sorbitol	44,25	68,4
Estearato magnésico (grado vegetal)	2,0	1,00
Total	200,0	100

*Cladribina está acomplejada y liofilizada con 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina como un procedimiento separado descrito en el documento de solicitud de patente internacional WO 2004/087101

Ejemplos de esquemas de administración para el periodo de inducción dependiendo del peso de los pacientes están recogidos a continuación en las tablas 3 y 4 para los objetivo de dosis de 1,75 mg/kg y 3,5 mg/kg respectivamente.

- 20 Para el periodo de mantenimiento, el ejemplo de esquema de administración de la tabla 3 es aplicable

Tabla 3:

Intervalo de peso de los Pacientes (kg)			Dosis objetivo total (kg) Equivalente a 1,75 mg/kg		Numero de píldoras (10mg)/periodo de inducción		
Min.	Rango medio	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
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:

Rangos de peso de los pacientes (kg)			Dosis objetivo total (kg) Equivalente a 3,5 mg/kg		Número de píldoras (10 mg)/periodo de inducción				
Min.	Rango medio	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 reciben un placebo (solución salina) durante 4 meses seguidos por 8 meses de ningún tratamiento.
- 10 En el grupo 2 los pacientes reciben una administración oral diaria de cladribina de alrededor de 5 días al mes durante 2 meses (período de inducción) de la formulación de 2-CdA de ciclodextrina tal que la dosis eficaz total administrada al final de los 2 primeros meses es aproximadamente de alrededor de 0,7 mg/kg (dosis total de aproximadamente 1,75 mg/kg para una biodisponibilidad de alrededor del 40%); seguida por la administración de placebo durante 2 meses; seguido por 8 meses de ningún tratamiento.
- 15 En el grupo 3 los pacientes reciben una administración oral diaria de cladribina durante aproximadamente 5 días al mes durante 4 meses (período de inducción) de formulación de 2-CdA de ciclodextrina tal que la dosis eficaz total administrada al final de los primeros 4 meses se aproxima a unos 1,4 mg/kg (dosis total de aproximadamente 3,5 mg/kg para una biodisponibilidad de alrededor del 40%); seguido por 8 meses de ningún tratamiento.
- 20 Comenzando en el mes 13, todos los 3 grupos de pacientes reciben re-tratamiento con formulación de cladribina ciclodextrina durante 5 días al mes durante 2 meses (período de mantenimiento) con la dosis inferior (de manera que la dosis eficaz total administrada al final de los 2 primeros meses se aproxima a alrededor de 0,7 mg/kg) seguido por 10 meses de ningún tratamiento.
- 25 Por último, comenzando en el mes 25, todos los grupos de pacientes reciben re-tratamiento con formulación de cladribina ciclodextrina por alrededor de 5 días al mes durante 2 meses (período de mantenimiento) con la dosis inferior (de manera que la dosis eficaz total administrada al final de los primeros 2 meses se aproxima a unos 0,7 mg/kg) seguido por 10 meses más de ningún tratamiento.
- Los pacientes son monitorizados para determinar si hay alguna progresión o mejora de las lesiones cerebrales asociadas con una progresión de MS a través de exploraciones de escáner de MRI y examen neurológico como se describe en *Miller et al., 1996. supra; Evans et al., 1997, supra; Sipe et al., 1984. supra; y Mattson. 2002. supra.* Todos los pacientes tienen una línea de base y estudio de MRI (cerebro o la médula espinal, según la localización de las lesiones) en el mes 12.

La progresión de discapacidad del paciente y el tiempo para tener una primera recaída son monitorizados, así como la proporción de pacientes sin recaídas en 24 meses.

Se monitorizan en los pacientes los marcadores de linfocitos y monocitos.

Pacientes en los grupos 2 y 3 tienen una disminución de lesiones cerebrales.

- 5 Los datos muestran que el régimen 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 observaron efectos graves adversos.

Ejemplo 2: Combinación del tratamiento de cladribina oral y Rebif® en el tratamiento de MS

1. Pacientes

- 10 Se lleva a cabo un estudio de doscientos veinte (220) pacientes con formas de de MS de recaídas clínicamente definidas y que han experimentado al menos una recaída en las anteriores 48 semanas antes del cribado tomando Rebif®.

Para calificar para la inscripción en este estudio de tratamiento de 96 semanas, los sujetos tienen que:

haber experimentado al menos una recaída dentro de las 48 semanas anteriores (previo al cribado) y;

- 15 haber recibido Rebif® por lo menos 48 semanas antes del cribado.

Los pacientes son seleccionados de hombre o mujer, 18 a 55 años de edad (ambos inclusive), peso entre 40-120 kg, incluido.

- 20 Una vez inscritos, estos pacientes que experimentan síntomas de MS activos mientras toman Rebif® son distribuidos de forma aleatoria en una relación 2:2:1 para recibir dosis alta de cladribina (N = 89, definidos como grupo 3, véase la tabla 1), dosis baja de cladribina (N = 89; definido como grupo 2, consulte la tabla 1) o placebo (N = 42; definido como grupo 1, véase la tabla 1) adicional a su actual régimen de Rebif®.

- 25 Para este estudio, los pacientes que recibieron placebo como terapia adicional a su régimen de Rebif® existente son el grupo de control. Las respuestas de los pacientes con cladribina de complemento a la terapia de Rebif®, con respecto a la seguridad, tolerabilidad y eficacia, se comparan con las respuestas de los sujetos con placebo añadido a la terapia de Rebif®.

2. Productos

- 30 A los sujetos que se enrolan en el estudio se les proporciona cladribina presentada en comprimidos de 10 mg en un complejo con 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (véase la tabla 2) y Rebif®. Rebif® se suministra como una solución estéril en jeringa de un solo uso lista para usar con 44 mcg (0,5 ml de volumen), destinada para administración subcutánea.

La dosis de Rebif® es 44 mcg inyectados por vía subcutánea tres veces por semana.

Cladribina se presenta en comprimidos que contienen 10 mg de cladribina en un complejo con 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (véase la tabla 2).

- 35 Los comprimidos de placebo correspondientes tienen la misma composición que los comprimidos de cladribina pero no contienen cladribina. Para el placebo, la cladribina es sustituida por 10 mg de 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina.

3. Esquema de administración

- 40 Dosis: cladribina es administrada oralmente en comprimidos de 10 mg. El número de comprimidos para administrarse está estandarizado basado en el peso, utilizando rangos de peso de 10 kg (es decir, 60-69,9 kg, 70-79,9 kg, etc.; véase la tabla 7), dispensados en paquetes de blisters que van de cuatro a diez comprimidos, dependiendo del tipo de tratamiento y rango de peso para el que un sujeto está asignado aleatoriamente.

El número total de comprimidos dispensado en un paquete blíster debe administrarse uniformemente durante un período de 4 a 5 días. Por ejemplo, un sujeto que recibe cinco comprimidos debe tomar uno al día durante cinco días

mientras que un sujeto que recibe 7 comprimidos debería tomar dos el día 1, dos el día 2, uno el día 3, uno el día 4 y uno el día 5 ; (véase la tabla 5).

La tabla 5 muestra el desglose de la administración diaria de comprimidos para un ciclo de tratamiento.

Tabla 5

5 Administración diaria de los comprimidos de Cladribina para un ciclo de tratamiento

Número total de comprimidos dispensados	Día del ciclo				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Los pacientes que recibieron cladribina la reciben durante dos periodos. El periodo primero es nombrado el periodo de inducción y el periodo segundo es nombrado periodo de mantenimiento.

Tabla 6

10 Tipo de comprimidos de cladribina por ciclo y por tipo de tratamiento

	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Dosis acumulativa anual (tratamiento o de inducción)	Ciclo 5	Ciclo 6	Dosis acumulativa anual (mantenimiento)	Dosis acumulativa total (inducción y mantenimiento)
Tipo	Día 1	Semana 5	Semana 9	Semana 13		Semana 48	Semana 52		
Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	0 mg/kg	Placebo	Placebo	0 mg/kg	0 mg/kg
Dosis baja	Activo	Activo	Placebo	Placebo	1,75 mg/kg	Activo	Activo	1,75 mg/kg	3,5 mg/kg
Dosis alta	Activo	Activo	Activo	Activo	3,5 mg/kg	Activo	Activo	1,75 mg/kg	5,25 mg/kg

Período de inducción (semanas 5, 9,13)

Las primeras 48 semanas corresponden al período de inducción (inicio del estudio día 1 hasta el final de la semana 47). Los tres grupos de pacientes siguen el siguiente esquema (véase la tabla 6):

15 Grupo 3 (altas dosis de cladribina) recibe 0,875 mg/kg/ciclo por cuatro ciclos consecutivos;

Grupo 2 (dosis bajas de cladribina) recibe 0,875 mg/kg/ciclo por dos ciclos consecutivos + placebo por dos ciclos;

Grupo 1 (Placebo) recibe placebo por cuatro ciclos consecutivos.

Siguiendo el curso inicial de tratamiento dispensado en el día 1 del estudio, cada sujeto retorna a tres tratamientos adicionales, a intervalos de cuatro semanas, al comienzo de las semanas 5, 9 y 13 (véase la tabla 6).

20 Ya que la dosificación exacta del fármaco cladribina/placebo se basa en el peso, antes de dispensar comprimidos de cladribina/placebo al comienzo de las semanas 5, 9 y 13, el peso del sujeto debe ser evaluado con precisión.

Todos los pacientes reciben comprimidos de cladribina de dosis bajas o dosis altas o placebo como un "complemento" a su actual régimen de tratamiento de Rebif® durante el periodo de inducción.

Período de mantenimiento (semanas 48 y 52)

5 En el periodo de mantenimiento (semanas 48 a 96), los sujetos que recibieron cladribina en el período de inducción recibieron después una dosis baja de cladribina (0,875 mg/kg/ciclo para dos ciclos, véase la tabla 6), agregado al Rebif®, mientras que aquellos que recibieron placebo seguirán recibiendo placebo (para dos ciclos véase la tabla 6), agregado al Rebif®.

Los comprimidos de cladribina son de 10 mg en compuesto activo y son dispensados basado en rangos de peso estandarizado de 10 kg (véase la tabla 7). Cada ciclo de tratamiento se define como dosis individuales orales diarias de comprimidos de cladribina administradas por 4-5 días consecutivos (véase la tabla 5) durante un período de 28 días.

10

Tabla 7

Número de comprimidos de cladribina por ciclo y por grupo de peso

Intervalos de peso		Número de comprimidos/ciclo (Tratamiento)				Comprimidos activos	Comprimidos Placebo	Comprimidos totales	Número de comprimidos/ciclo (Retratamiento)		Comprimidos activos	Comprimidos placebo	Comprimidos totales
		Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4				Ciclo 1	Ciclo 2			
Min.	Medio	Max.											
40	45	49,9	4	4	4	16		16	4	4	8		8
50	55	59,9	5	5	5	20		20	5	5	10		10
60	65	69,9	6	6	6	23		23	6	6	12		12
70	75	79,9	7	7	7	27		27	7	7	14		14
80	85	89,9	8	7	8	30		30	8	7	15		15
90	95	99,9	9	8	9	34		34	9	8	17		17
100	105	109,9	10	9	9	37		37	10	9	19		19
110	115	119,9	10	10	10	40		40	10	10	20		20
Dosis baja (0,875 mg/kg/ciclo por 2 ciclos + placebo por 2 ciclos)													
Intervalos de peso		Número de comprimidos/ciclo (Tratamiento)				Comprimidos activos	Comprimidos De placebo*	Comprimidos totales	Número de comprimidos/ciclo (Retratamiento)		Comprimidos activos	Comprimidos placebo	Comprimidos totales
		Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4				Ciclo 1	Ciclo 2			
Min.	Medio	Max.											
40	45	49,9	4	4	4	8		16	4	4	8		8
50	55	59,9	5	5	5	10		20	5	5	10		10
60	65	69,9	6	6	6	12		23	6	6	12		12
70	75	79,9	7	7	7	14		27	7	7	14		14
80	85	89,9	8	7	8	15		30	8	7	15		15
90	95	99,9	9	8	9	17		34	9	8	17		17
100	105	109,9	10	9	9	19		37	10	9	19		19
110	115	119,9	10	10	10	20		40	10	10	20		20
Placebo (4 ciclos)													
Intervalos de peso		Número de comprimidos/ciclo		Comprimido	Comprimido	Comprimido	Comprimido	Comprimido	Número de	Comprimido	Comprimido	Comprimido	Comprimido

Min.	Medio	Max.	(Tratamiento)				s activos	s Placebo*	s totales	comprimidos/cic (Retratamiento)		midos activos	midos Placebo *	-midos totales
			Ciclo 0	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3				Ciclo 4	Ciclo 1			
40	45	49,9	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	16	<u>4</u>	<u>4</u>		<u>8</u>	8	
50	55	59,9	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	20	<u>5</u>	<u>5</u>		<u>10</u>	10	
60	65	69,9	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	23	<u>6</u>	<u>6</u>		<u>12</u>	12	
70	75	79,9	<u>7</u>	<u>7</u>	<u>7</u>	<u>7</u>	<u>7</u>	27	<u>7</u>	<u>7</u>		<u>14</u>	14	
80	85	89,9	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	30	<u>8</u>	<u>8</u>		<u>15</u>	15	
90	95	99,9	<u>9</u>	<u>9</u>	<u>9</u>	<u>9</u>	<u>9</u>	34	<u>9</u>	<u>9</u>		<u>17</u>	17	
100	105	109,9	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	37	<u>10</u>	<u>10</u>		<u>19</u>	19	
110	115	119,9	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	40	<u>10</u>	<u>10</u>		<u>20</u>	20	

* Los comprimidos de placebo están en negrita, cursiva y subrayados

El estudio se diseña para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la cladribina oral cuando se agrega a Rebif® en pacientes con esclerosis múltiple con enfermedad activa en comparación con placebo cuando se le agrega Rebif® en la misma población de pacientes.

5 En particular, el tamaño de la muestra en este estudio está diseñado para detectar una reducción en el número medio de lesiones aumentadas por gadolinio T₁ por paciente después de 96 semanas de Rebif® más cladribina comparado con Rebif® más placebo en pacientes que habían tenido al menos una recaída mientras tomaban Rebif® en las 48 semanas antes de entrar en este estudio.

Los marcadores de linfocitos y los recuentos de monocitos se monitorizaron en los pacientes.

10 Los pacientes se monitorizaron para determinar si había alguna progresión o mejora de las lesiones cerebrales asociadas con la progresión de MS mediante exploraciones de MRI y examen neurológico como se describe en *Miller et al., 1996, supra; Evans et al., 1997, supra; Sipe et al., 1984, supra; y Mattson. 2002, supra.*

La progresión de la discapacidad del paciente y el tiempo para tener una primera recaída se monitorizaron, así como la proporción de pacientes sin recaídas en 24 meses.

15 La eficacia del tratamiento se mide por la frecuencia de recaídas en RRMS y el seguimiento de las lesiones en el SNC como se detectan utilizando métodos como la técnica de MRI (*Miller et al., 1996, Neurology, 47(Suppl 4): S217; Evans et al., 1997, Ann. Neurology, 41:125-132.*)

La observación de la reducción y/o supresión de lesiones aumentadas por gadolinio T₁ en MRI (que se cree representan áreas de inflamación activa) proporciona una variable primaria de eficacia.

20 Variables de eficacia secundarias incluyen el número de lesiones activas combinadas por paciente definido como lesiones aumentadas por gadolinio T₁ nuevas, o no aumentadas por T₂, o lesiones agrandadas, o ambos (sin doble recuento); número de lesiones T₂ activas por paciente; número de lesiones activas aumentadas por gadolinio T₁ por paciente; proporción de pacientes sin lesiones activas aumentadas por gadolinio T₁; cambios en el volumen de la lesión T₂; tasa de recaída; puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad y puntuación en la escala de valoración neurológica de Scripps (SNRS) (*Sipe et al., 1984. Neurology. 34. 1368-1372*);

25 Los pacientes en los grupos 2 y 3 tuvieron una disminución de lesiones cerebrales.

Los datos muestran que el régimen de 2-CdA consistente en la sucesión de un tratamiento de inducción y tratamiento de mantenimiento combinados con un tratamiento con Rebif® es eficaz en la disminución de lesiones cerebrales sin que se observe ningún efecto adverso grave.

30 Se ha hecho posible una extensión de seguimiento del estudio de una duración de 48 semanas adicionales al final de este ensayo de 96 semanas. La dosificación de la extensión de seguimiento del estudio comienza en la semana 96. Los pacientes reciben cladribina 1,75 mg/kg/año proporcionada en 2 ciclos + Rebif® 44 microgramos TIW siguiendo el mismo esquema que en el período de mantenimiento descrito anteriormente en esta solicitud.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una combinación de cladribina e interferón beta para la fabricación de un medicamento para tratar pacientes que sufren de esclerosis múltiple y que son refractarios a al menos una terapia convencional para la esclerosis múltiple, en donde la cladribina debe ser administrada por vía oral siguiendo los siguientes pasos secuenciales:
- 5 (i) un período de inducción en donde se administra la cladribina y en el que la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg a aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un período sin cladribina en el que no se administra la cladribina;
- 10 (iii) un período de mantenimiento en el que se administra la cladribina y en donde la dosis total de cladribina administrada durante el período de mantenimiento es inferior o igual a la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);
- (iv) un período sin cladribina en el que no se administra la cladribina.
2. Un producto que comprende cladribina e IFN-beta como una preparación combinada para uso simultáneo, independiente o secuencial en la terapia de los pacientes que sufren de esclerosis múltiple y que son refractarios a al menos una terapia convencional para la esclerosis múltiple, en donde la cladribina debe ser administrada por vía oral siguiendo los siguientes pasos secuenciales:
- 15 (i) un período de inducción en donde se administra la cladribina y en el que la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg a aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un período sin cladribina en el que no se administra la cladribina;
- 20 (iii) un período de mantenimiento en el que se administra la cladribina y en donde la dosis total de cladribina administrada durante el período de mantenimiento es inferior o igual a la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);
- (iv) un período sin cladribina en el que no se administra la cladribina.
3. El uso según la reivindicación 1 o el producto para uso según la reivindicación 2, en donde la duración combinada del período de inducción (i) y el período sin cladribina (ii) es aproximadamente 1 año.
- 25 4. El uso o el producto para uso según la reivindicación 3, en donde la duración del período de inducción es aproximadamente 4 meses y la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 8 meses o la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 10 meses.
- 30 5. El uso o el producto para uso según la reivindicación 3 o 4, en donde la duración combinada del período de inducción (i) con el período sin cladribina (ii) es aproximadamente 1 año (aproximadamente 12 meses) y la dosis total de cladribina alcanzada al final de este año de tratamiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg o aproximadamente 3,5 mg/kg, preferiblemente 3,5 mg/kg.
6. El uso o el producto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la duración combinada del período de mantenimiento (iii) con el período sin cladribina (iv) es aproximadamente 1 año.
- 35 7. El uso o el producto para uso según la reivindicación 6, en donde la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 10 meses.
8. El uso o el producto para uso según la reivindicación 6 o 7, en donde la duración combinada del período de mantenimiento (iii) con el período sin cladribina (iv) es aproximadamente 1 año y la dosis total de cladribina administrada durante este año de tratamiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg.
- 40 9. El uso o el producto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la duración combinada del período de inducción (i), el período sin cladribina (ii), el período de mantenimiento (iii) y el período sin cladribina (iv) es aproximadamente 2 años.
10. El uso o el producto para uso según la reivindicación 9, en donde:

la duración del período de inducción es aproximadamente 4 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 8 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 10 meses, o;

5 la duración del período de inducción es aproximadamente 2 meses, la duración del período sin cladribina (ii) es aproximadamente 10 meses, la duración del período de mantenimiento (iii) es aproximadamente 2 meses y la duración del período sin cladribina (iv) es aproximadamente 10 meses.

10 11. El uso o el producto para uso según la reivindicación 9 o 10, en donde la duración combinada del período de inducción (i) y el período sin cladribina (ii) es aproximadamente 1 año, la duración combinada del período de mantenimiento (iii) y el período sin cladribina (iv) es aproximadamente 1 año, la dosis total de cladribina administrada durante el primer año de tratamiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg y la dosis total de cladribina administrada durante el segundo año de tratamiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg.

15 12. El uso o el producto para uso según la reivindicación 9 o 10, en donde la duración combinada del período de inducción (i) y el período sin cladribina (ii) es aproximadamente 1 año, la duración combinada del período de mantenimiento (iii) y el período sin cladribina (iv) es aproximadamente 1 año, la dosis total de cladribina administrada durante el primer año de tratamiento es aproximadamente 3,5 mg/kg, preferiblemente 3,5 mg/kg y la dosis total de cladribina administrada durante el segundo año de tratamiento es aproximadamente 1,7 mg/kg, preferiblemente 1,75 mg/kg.

20 13. El uso o el producto para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los pasos (iii) a (iv) deben repetirse una, dos o tres veces.

14. El uso o el producto para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la biodisponibilidad de la cladribina es aproximadamente el 40%.

25 15. El uso o el producto para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dosis total eficaz de cladribina alcanzada al final del período de inducción es aproximadamente 0,7 mg/kg o aproximadamente 1,4 mg/kg.

16. El uso o el producto para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dosis total eficaz de cladribina que se administra durante el período de mantenimiento es aproximadamente 0,7 mg/kg.

17. El uso o el producto para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cladribina se administra de 4 a 7 días al mes, preferiblemente 4 a 5 días al mes, durante el período de inducción.

30 18. El uso o el producto para uso según la reivindicación 17, en donde la cladribina se administra a una dosis diaria de aproximadamente 0,175 mg/kg durante el período de inducción.

19. El uso o el producto para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cladribina se administra de 4 a 7 días al mes, preferiblemente 4 o 5 días al mes, durante el período de mantenimiento.

35 20. El uso o el producto para uso según la reivindicación 19, en donde la cladribina se administra a una dosis diaria de aproximadamente 0,175 mg/kg durante el período de mantenimiento.

21. El uso o el producto para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el IFN-beta se administra de forma simultánea, separada o secuencial con la cladribina oral.

22. El uso o el producto para uso según la reivindicación 21, en donde el IFN-beta se administra de forma simultánea con la cladribina oral.

40 23. El uso o el producto para uso según la reivindicación 22, en donde el IFN-beta se administra durante el período de inducción (i), el período de mantenimiento (iv) y los periodos sin cladribina (ii) y (iv).

24. El uso o el producto para uso según la reivindicación 23, en donde el IFN-beta se administra antes del período de inducción (i), durante el período de inducción (i), durante el período de mantenimiento (iv), durante los periodos sin cladribina (ii) y (iv) y después del periodo sin cladribina (iv).

45 25. El uso o el producto para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los pacientes refractarios que se van a tratar han experimentado al menos una recaída a pesar de recibir al menos una terapia convencional.

26. El uso o el producto para uso según la reivindicación 25, en donde la recaída de la reivindicación 25 sucedió durante el año anterior al principio del tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.