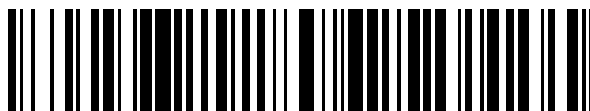


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 884**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2004** **E 10008064 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013** **EP 2272503**

54 Título: **Formulaciones orales de cladribina**

30 Prioridad:

28.03.2003 US 458922 P

02.07.2003 US 484756 P

04.02.2004 US 541247 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2013

73 Titular/es:

ARES TRADING S.A. (100.0%)
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne, CH

72 Inventor/es:

BODOR, NICHOLAS, S. y
DANDIKER, YOGESH

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 409 884 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

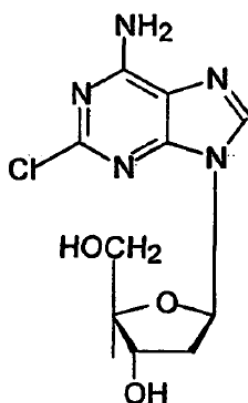
Formulaciones orales de cladribina

Área de la invención.

5 La presente invención hace referencia a una composición que comprende un complejo de cladribina- ciclodextrina compuesto formulada en una forma de dosificación de administración oral sólida, y a su utilización en un método para aumentar la biodisponibilidad oral de la cladribina.

Antecedentes de la invención

La cladribina, que es un fármaco lábil ante ácidos, tiene la estructura química tal como se muestra a continuación:



10 También se conoce como 2-cloro-2'deoxiadenosina o 2-CdA. La cladribina existe como un polvo de color blanco, no higroscópico y cristalino, que consiste en cristales individuales y en agregados cristalinos.

La cladribina es un antimetabolito que se utiliza en el tratamiento de trastornos linfoproliferativos. Se ha utilizado para tratar leucemias experimentales tales como la L1210, y clínicamente para la leucemia de células pilosas y la leucemia linfocítica crónica, así como para la macroglobulinemia de Waldenström. También se ha utilizado como un agente inmunosupresor y como una modalidad para el tratamiento de una variedad de enfermedades autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) y esclerosis múltiple (ver, por ejemplo, J. Liliemark, Clin. Pharmacokinet, 32(2): 120-131, 1997). Se han investigado también, bien experimental o clínicamente en, por ejemplo, linfomas, histiocitosis de células de Langerhan, lupus eritematoso, psoriasis crónica en placas, síndrome de Sezary, síndrome de Bing-Neel, glioma recurrente, y tumores sólidos.

Con frecuencia, resulta preferente la administración de fármacos por vía oral a la administración por vía parenteral por una variedad de razones, principalmente por la conformidad del paciente, o por consideraciones de coste o terapéuticas. La conformidad del paciente se ve aumentada en la medida en que las formas de dosificación oral alivian las repetidas visitas del profesional de asistencia sanitaria, o la incomodidad de inyecciones o de tiempos de infusión prolongados asociados con algunos fármacos activos. En un momento en que los costes de asistencia sanitaria se encuentran en continuo aumento, ganan importancia los costes reducidos asociados a la administración por vía oral, frente a los costes de la administración por vía parenteral. El coste de la administración parenteral es mucho más elevado debido a la necesidad de que un profesional sanitario administre la cladribina en el entorno donde se encuentre dicho profesional de asistencia sanitaria, lo cual incluye también todos los costes intrínsecos asociados a tal tipo de administración. Además, en algunos casos, consideraciones terapéuticas tales como la necesidad de una liberación retardada de la cladribina a lo largo de un periodo prolongado de tiempo, pueden lograrse prácticamente sólo mediante la administración por vía oral o transmucosa.

Sin embargo, hasta la fecha la administración por vía oral de la cladribina se ha visto dificultada por la baja biodisponibilidad (ver, por ejemplo, J. Liliemark et al., J. Clin. Oncol., 10(10): 1514-1518, 1992), y la variación sub-óptima inter-pacientes (ver, por ejemplo, J. Liliemark, Clin. Pharmacokinet, 32(2): 120-131, 1997). Ver también A. Tarasuik, et al. que informan sobre la mala absorción y labilidad dependiente del pH (Arch. Immunol. et Therapiae Exper., 42: 13-15, 1994).

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos compuestos por unidades cíclicas de D-glucopiranosas ligadas a α - (1 $\rightarrow$ 4). Las ciclodextrinas con seis a ocho unidades han sido denominadas α -, β - y γ -ciclodextrina, respectivamente. El número de unidades determina el tamaño de la cavidad en forma de cono que caracteriza a las ciclodextrinas, y en las que se pueden incluir fármacos para formar complejos estables. Se conoce un número de derivados de α -, β - y γ -ciclodextrina en los que uno o más grupos hidroxilo se reemplaza/n con grupos éter u otros radicales. Por tanto, estos compuestos son agentes complejantes conocidos, y se han utilizado previamente en el área farmacéutica para formar complejos de inclusión con fármacos insolubles en agua y disolverlos, de este modo, en medios acuosos.

Recientemente, en *Schultz et al.*, en la Patente estadounidense U.S. No. 6.194.395 B1, se ha descrito la complejación y disolución de cladribina con ciclodextrina. La patente de *Schultz et al.* aborda principalmente los problemas inherentes en formulaciones acuosas de cladribina descritas previamente, en particular para inyección subcutánea e intramuscular. *Schultz et al.* han observado que la cladribina es no solo significativamente más soluble en medios acuosos cuando se formula con ciclodextrina, sino que también es más estable frente a la hidrólisis catalizada por ácidos cuando se combina con ciclodextrina; Este último hallazgo ha demostrado ser especialmente beneficioso en la formulación de formas sólidas de dosificación por vía oral, donde el compuesto experimentaría, de manera habitual, hidrólisis en el pH ácido del contenido del estómago. No parece que *Schultz et al.* hayan descrito trabajo alguno real en conexión con formas sólidas de dosificación por vía oral. De hecho describen únicamente un método para preparar la forma sólida de dosificación, el cual es un proceso de extrusión de masa fundida en el que la cladribina y ciclodextrina se mezclan con otros aditivos opcionales y después se calientan hasta que tiene lugar la fusión. Además, los amplios rangos de dosificación de 1 mg a 15 mg de cladribina y de 100 mg a 500 mg de ciclodextrina indicados en la patente sugieren que no hay criticidad alguna para la cantidad de ciclodextrina en particular que se encuentre presente con una cantidad determinada de cladribina, en una forma sólida de dosificación oral. En realidad, estos rangos de dosificación incluyen muchas combinaciones que pueden ser adecuadas como mezclas, pero no para la formación de complejos. Por ejemplo, una relación de 1 mg de cladribina a 500 mg de ciclodextrina contiene demasiada ciclodextrina, de manera que el fármaco no abandonaría fácilmente el complejo para lograr su función terapéutica. Por otra parte, 15 mg de cladribina y tan sólo 100 mg de ciclodextrina no serían suficientes para la complejación de esa cantidad de cladribina.

La patente de *Schultz et al.* sugiere la mejora de la estabilidad de la cladribina en formas de dosificación oral mediante su combinación o complejación con ciclodextrina, pero no sugiere mejorar la biodisponibilidad oral del fármaco por tales medios; de hecho, dicha patente no describe ni sugiere un método para aumentar o maximizar la biodisponibilidad de la cladribina de una forma sólida de dosificación oral de cladribina y ciclodextrina, o una composición especialmente diseñada para ello.

Muchos investigadores han estudiado la solubilidad de fármacos específicos en agua que contiene diversas concentraciones de ciclodextrinas seleccionadas a fin de demostrar que concentraciones cada vez mayores de ciclodextrinas aumentan la solubilidad de los fármacos a temperaturas y niveles pH seleccionados, como por ejemplo se describe en la patente de *Schultz et al.* Se han realizado también estudios de solubilidad de fases por parte de diversos investigadores, con el fin de aclarar la naturaleza de la formación de complejos, por ejemplo, si la ciclodextrina y un fármaco forman un complejo 1:1 o un complejo 1:2; ver, por ejemplo, la Patente estadounidense U.S. No. 4.497.803 de Harada et al., que hace referencia a complejos de inclusión de antibióticos del grupo de la lankacidina con ciclodextrina, y la Patente estadounidense U.S. No. 4.478.995 de Shinoda et al., que hace referencia a un complejo de una sal de adición ácida de trans-4-guanidinometilciclohexanocarboxilato de (2'-benciloxicarbonil)fenilo con una ciclodextrina.

Aunque *Schultz et al.* muestran que un complejo de cladribina-ciclodextrina mejora la solubilidad de la cladribina en agua y su estabilidad frente a los ácidos, el arte no sugiere cómo maximizar o aumentar los beneficios de la complejación en cuanto a la biodisponibilidad y la variación inter-pacientes cuando el complejo va a ser administrado en una forma sólida de dosificación oral.

Resumen de la invención

Actualmente, se ha observado que las ciclodextrinas amorfas pueden ser combinadas con cladribina para formar un producto particularmente ventajoso que puede ser incorporado a una forma sólida de dosificación oral. Este producto es un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto, y la forma sólida de dosificación oral que lo contiene mejora la biodisponibilidad oral y/o logra una menor variación inter-paciente y/o intra-paciente del fármaco.

La presente invención proporciona un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto que es una mezcla íntima amorfa de (a) un complejo de inclusión amorfo de cladribina con una ciclodextrina amorfa y (b) cladribina libre amorfa asociada con ciclodextrina amorfa como un complejo de no inclusión, en una formulación de una forma sólida de dosificación oral, para su administración en el tratamiento de síntomas de una enfermedad que responde a la cladribina, en donde la administración de cladribina se acompaña de uno o más ingredientes activos adicionales para el tratamiento de una enfermedad que responde a la cladribina.

La invención también proporciona un complejo de cladrina-ciclodextrina compuesto que es una mezcla amorfa íntima de (a) un complejo de inclusión amorfo de cladrina con una ciclodextrina amorfa y (b) cladrina libre amorfa asociada con ciclodextrina amorfa como un complejo de no inclusión, para su uso en un método para el tratamiento de síntomas que comprende administrar por vía oral a dicho sujeto una composición farmacéutica que comprende dicho complejo de cladrina-ciclodextrina compuesto formulado en una forma de dosificación oral, en donde la administración de cladrina se acompaña de uno o más ingredientes activos para el tratamiento de una enfermedad que responde a la cladrina.

Los modos de realización preferentes se exponen en las reivindicaciones 2 a 12, 14 y 15.

Breve descripción del dibujo

Una apreciación más completa de la invención y sus muchas ventajas relacionadas, serán fácilmente entendidas en referencia a la siguiente descripción detallada y al dibujo anexo, en donde la única Figura es una representación gráfica de los resultados de un estudio de solubilidad de fases en la que se representan diversas concentraciones molares de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) frente a diversas concentraciones molares de cladrina, donde con (●) se representan los puntos de datos obtenidos por complejación bajo condiciones especificadas en el Ejemplo 2 más adelante.

Descripción detallada de la invención

Las siguientes definiciones y enunciados generales se pueden aplicar a lo largo de toda la presente especificación y reivindicaciones.

Las patentes, solicitudes publicadas y literatura científica a las que ha hecho referencia en el presente documento, determinan el conocimiento de los expertos en el arte. Cualquier conflicto entre cualquier referencia citada en el presente documento, y los contenidos específicos de esta especificación se resolverá a favor de estos últimos. Asimismo, cualquier conflicto entre una definición entendida en el arte de una palabra o frase y una definición de la palabra o frase tal como se contiene expresamente en esta especificación, se resolverá a favor de esta última.

El término "complejo de inclusión" tal como se utiliza en el presente documento, hace referencia a un complejo de cladrina con la ciclodextrina seleccionada en donde la parte hidrofóbica de la molécula de cladrina (el sistema anular que contiene nitrógeno) se inserta en la cavidad hidrofóbica de la molécula de ciclodextrina. Con frecuencia esto se denomina simplemente como un complejo de ciclodextrina del fármaco.

El término "complejo de no inclusión" hace referencia a un complejo que no es un complejo de inclusión; en lugar de insertarse la parte hidrofóbica de la cladrina en la cavidad de la ciclodextrina, el complejo de no inclusión se forma, principalmente, por enlace de hidrógeno de los hidroxilos y el grupo amino sobre la cladrina "libre" (*es decir*, cladrina no en el complejo de inclusión), con los hidroxilos en el exterior del anillo de ciclodextrina (*por ejemplo*, en el caso de hidroxipropil- β -ciclodextrina, los grupos hidroxipropilo e hidroxilo en los anillos de glucosa). Esta es una asociación mantenida más débilmente que un complejo de inclusión.

Cuando se utilizan en el presente documento, ya sea en una frase de transición o en el cuerpo de una reivindicación, los términos "comprende(n)" y "que comprende" se han de interpretar como que tienen un significado sin límite definido. Es decir, los términos se han de interpretar como sinónimos de las frases "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se utiliza en el contexto de un procedimiento, la expresión "que comprende" significa que el procedimiento incluye al menos las etapas referidas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se utiliza en el contexto de una composición, la expresión "que comprende" significa que la composición incluye al menos las características o componentes referidos, pero puede incluir también características o componentes adicionales.

Las expresiones "consiste esencialmente en" o "que consiste esencialmente en" tienen un significado parcialmente cerrado, es decir, no permiten inclusión de etapas o características o componentes que cambiarían sustancialmente las características esenciales de un procedimiento o composición; por ejemplo, etapas o características o componentes que interferirían de manera significativa con las propiedades deseadas de las composiciones descritas en el presente documento, *es decir*, el procedimiento o composición está limitado a las etapas o materiales específicos y a aquellos que no afectan materialmente a las características básicas y novedosas de la presente invención. Las características básicas y novedosas en el presente documento son la provisión de un complejo de cladrina-ciclodextrina compuesto que es una mezcla íntima amorfa de (a) un complejo de inclusión amorfo de cladrina con una ciclodextrina amorfa y (b) cladrina libre amorfa asociada con ciclodextrina amorfa como un complejo de no inclusión, formulado en una forma sólida de dosificación oral, para proporcionar biodisponibilidad mejorada y/o menor variación inter-paciente y/o intra-paciente a continuación de la administración. Es esencial para la invención la combinación de la naturaleza amorfa de la ciclodextrina de partida y el nivel de solubilidad de agua mostrado por la cladrina (aproximadamente 5 mg/ml a temperatura ambiente), y por lo tanto su capacidad para el enlace de hidrógeno, de lo que se puede sacar partido bajo condiciones particulares descritas más adelante, y que

proporciona una mezcla especial amorfa excepcionalmente muy adecuada para optimizar la biodisponibilidad oral de la cladribina.

Las expresiones "consiste en" y "consiste" son terminología cerrada y sólo permiten la inclusión de las etapas o características o componentes referidos.

- 5 Cuando se utilizan en el presente documento, las formas del singular "un" y "el" abarcan específicamente también las formas en plural de los términos a los que se refieren, a menos que el contenido lo establezca claramente de otro modo.

10 El término "alrededor de" se utiliza en el presente documento para significar aproximadamente, en la región de, en líneas generales, o en torno a. Cuando el término "alrededor de" se utiliza en conjunción con un rango numérico, modifica ese rango extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos descritos. En general, el término "alrededor de" o "aproximadamente" se utiliza en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor señalado con una variación del 20%.

15 El término "amorfo" se utiliza en este documento para hacer referencia a un sólido no cristalino. Las propias ciclodextrinas abarcadas en el presente documento son amorfas porque cada una de ellas está compuesta por una multitud de isómeros individuales, y sus complejos con cladribina son también amorfos. Además, se pueden seleccionar las condiciones para la complejación (temperatura elevada y tiempos de complejación prolongados, tal como se describe más adelante), de manera que se formará una solución de cladribina sobresaturada. Cuando se enfría, a causa de la naturaleza amorfa del complejo y de la ciclodextrina, algún exceso de cladribina libre no precipita, sino que en su lugar es atrapada en forma amorfa en mezcla íntima con el complejo de inclusión amorfo (preferiblemente saturado) de cladribina-ciclodextrina. Este exceso de cladribina forma una asociación mantenida débilmente, o un complejo de no inclusión, con la ciclodextrina mediante enlace de hidrógeno. Esto, entonces, aumenta además la cantidad de cladribina en el producto; se espera que esta cladribina adicional, debido a que es amorfa y también porque se encuentra en mezcla íntima con el complejo de inclusión amorfo, esté algo protegida de la degradación por el ácido del estómago (aunque puede no estar tan protegida como la cladribina que está en la forma del complejo de inclusión).

20 El término "saturado", cuando se utiliza conjuntamente con un complejo de cladribina en ciclodextrina amorfa significa que el complejo está saturado con cladribina, es decir, el complejo contiene la cantidad máxima de cladribina que se puede complejar (mediante complejos tanto de inclusión como de no inclusión), con una cantidad determinada de ciclodextrina bajo las condiciones de complejación utilizadas. Se puede utilizar un estudio de solubilidad de fases para proporcionar esta información, tal como se describe en mayor detalle más adelante. (Las condiciones para la complejación se describen también en más detalle más adelante). De manera alternativa, se puede llegar empíricamente a un complejo saturado simplemente añadiendo cladribina a una solución acuosa de la ciclodextrina seleccionada hasta que no entre en solución más cladribina; finalmente, el exceso de cladribina, si lo hubiera, se elimina (por filtración o centrifugación) y la solución se liofiliza para proporcionar el complejo saturado seco.

30 La expresión "sustancialmente", como en "sustancialmente libre" significa en un rango dentro del 20% de la cantidad exacta calculada, de manera preferente dentro del 10%, de manera más preferente dentro del 5%.

35 El término "variabilidad inter-paciente" hace referencia a la variación entre pacientes a los que se les administra un fármaco. El término "variabilidad intra-paciente" hace referencia a la variación experimentada por un único paciente cuando se le administran dosis en tiempos diferentes.

40 Cuando se utiliza en el presente documento, la relación de un rango numérico para una variable está pensada para transmitir que la invención se puede llevar a la práctica con una variable igual a cualquiera de los valores dentro de ese rango. De este modo, para una variable que es intrínsecamente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del rango numérico, incluyendo los puntos extremos de dicho rango. De igual manera, para una variable que es intrínsecamente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del rango numérico, incluyendo los puntos extremos de dicho rango. Como un ejemplo, una variable que se describe como una que tiene valores entre 0 y 2, puede ser 0, 1 ó 2 para variables que son intrínsecamente discretas, y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, o cualquier otro valor real para variables que son intrínsecamente continuas.

45 En la especificación y reivindicaciones, las formas del singular incluyen referentes al plural, a menos que el contexto lo establezca claramente de otro modo. Cuando se utiliza en el presente documento, a menos que se indique específicamente de otro modo, la palabra "o" se utiliza en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no en el sentido "exclusivo" de "o/o".

Los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el significado habitualmente entendido por un experto en el arte al que la presente invención pertenece, a menos que se definan de otro modo. En el

presente documento se hace referencia a diversas metodologías y materiales conocidos por los expertos en el arte. Los trabajos de referencia estándar que exponen los principios generales de la farmacología incluyen Goodman y Gilman *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001).

Más adelante, se hace referencia en detalle a los modos de realización específicos de la invención. Aunque la invención se describirá en conjunto con estos modos de realización específicas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a tales modos de realización específicos. Al contrario, se pretende cubrir alternativas, modificaciones, y equivalentes tal como se pueden incluir dentro del espíritu y alcance de la presente invención, tal como se definen en las reivindicaciones adjuntas. En la descripción que sigue a continuación, se exponen numerosos detalles específicos con el fin de proporcionar un entendimiento profundo de la presente invención. La presente invención se puede poner en práctica sin algunos o todos de estos detalles específicos. En otros casos, no se han descrito con detalle operaciones de procedimientos bien conocidos, con el fin de no complicar la presente invención de manera innecesaria.

En la presente invención, se proporcionan composiciones así como métodos para producir y utilizar composiciones farmacéuticas, útiles para lograr propiedades farmacocinéticas deseables. Tales composiciones provienen del descubrimiento de que las soluciones de ciclodextrina y cladribina en las que la cladribina se encuentra en un estado termodinámico elevado, cuando se exponen a la mucosa gástrica a través de la cual son absorbidas, están asociadas a una absorción mejorada de la cladribina, tal como se refleja por una mayor biodisponibilidad y/o una menor variación inter-paciente.

Se postula, sin ánimo de limitar así la invención, que tras la disolución (por ejemplo, por contacto con un fluido, tal como un fluido corporal), las composiciones tal como se describen en el presente documento forman una solución de cladribina localmente saturada en la que la cladribina se encuentra en el estado de actividad termodinámica más elevada (HTA), favoreciendo de este modo la absorción. La cladribina tiene una solubilidad intrínseca en agua bastante baja, aunque no insignificante; es, de hecho, un tanto soluble en agua. La cladribina libre formada a partir de la disociación de los complejos de inclusión y de no inclusión en una disolución acuosa saturada busca un nivel de actividad más estable siendo absorbida a través de la mucosa gástrica.

En vista de lo anterior, es evidente que para producir composiciones farmacéuticas óptimas en una forma sólida de dosificación oral, estas formas de dosificación se deben formular para liberar una solución de cladribina saturada localizada, tras el contacto de las formas sólidas de dosificación con fluido corporal en la mucosa, en la que la cladribina está en su estado HTA. Para proporcionar tal disolución saturada localizada *in vivo*, es importante identificar en primer lugar la relación óptima de la cladribina con la ciclodextrina amorfa, relación que en el presente documento se denomina la relación HTA, a utilizar en la forma sólida de dosificación.

La relación HTA se determina empíricamente y se identifica como la relación de cladribina con la ciclodextrina amorfa que corresponde a la cantidad máxima de cladribina que se puede complejar con una cantidad determinada de la ciclodextrina. La relación HTA se puede determinar utilizando un método empírico tal como un estudio de solubilidad de fases para determinar la concentración de saturación de cladribina que puede ser solubilizada con diferentes concentraciones de las soluciones de ciclodextrina amorfa. Por tanto, el método identifica las concentraciones en las que se forma un complejo de cladribina-ciclodextrina saturado. Se observa que la relación molar representada por un punto en la gráfica de solubilidad de fases, muestra cuántos moles de ciclodextrina amorfa se necesitan como mínimo para mantener el fármaco en el complejo, bajo determinadas condiciones; esto se puede convertir entonces en una relación en peso. Por ejemplo, si un diagrama de solubilidad de fases muestra que se necesitan 9 moles de una ciclodextrina dada para mantener la cladribina en un complejo saturado, entonces multiplicando el número de moles de cladribina por su peso molecular y multiplicando el número de moles de la ciclodextrina seleccionada por su peso molecular, se puede llegar a la relación de los productos como una relación en peso optimizada apropiada. Un estudio de solubilidad de fases proporciona también información sobre la naturaleza del complejo de inclusión de cladribina-ciclodextrina formado, por ejemplo si el complejo de inclusión es un complejo 1:1 (1 molécula de fármaco en complejo con 1 molécula de ciclodextrina) o un complejo 1:2 (1 molécula de fármaco en complejo con 2 moléculas de ciclodextrina).

De acuerdo con la presente invención, se puede comenzar utilizando la ciclodextrina amorfa seleccionada, tal como hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD), o hidroxipropil- γ -ciclodextrina, o cladribina como la variable fija a la que se añade un exceso de la otra para identificar diversos puntos de datos de solubilidad (que indican complejos de cladribina-ciclodextrina saturados) y dibujar la línea resultante. Habitualmente, se añade cladribina a una solución acuosa que contiene una concentración conocida de ciclodextrina amorfa bajo condiciones que se han observado, de forma empírica, que promueven la formación de un complejo. Generalmente, la complejación se realiza con calentamiento, por ejemplo aproximadamente a 45 hasta aproximadamente 60°C durante un periodo significativo de tiempo, por ejemplo, al menos 6-9 horas; se cree que se pueden obtener incluso mejores resultados calentando hasta aproximadamente 80°C durante un periodo de hasta 24 horas. El exceso de cladribina precipitada se elimina entonces y la concentración de cladribina se mide posteriormente. Esta concentración representa la cantidad de cladribina solubilizada para una concentración de ciclodextrina amorfa determinada. Este procedimiento se repite para una diferente concentración conocida de ciclodextrina hasta que se obtienen varios puntos de datos. Cada

punto de datos representa la concentración de la cladribina disuelta en una concentración conocida de la ciclodextrina amorfa seleccionada. Los puntos de datos se representan gráficamente, a continuación, para mostrar la concentración de cladribina frente a las diversas concentraciones de ciclodextrina utilizadas. La gráfica es un diagrama de solubilidad de fases que se puede utilizar para determinar la cantidad de cladribina para cualquier concentración específica de ciclodextrina, utilizada para formar la disolución bajo una serie determinada de condiciones de complejación. Se entenderá que la solubilidad en agua de la cladribina es de aproximadamente 5 mg/ml a temperatura ambiente, y sería mayor a una temperatura elevada. En consecuencia, los puntos de datos corresponden a la cantidad de cladribina disuelta en HP β CD acuosa u otra ciclodextrina amorfa bajo las condiciones seleccionadas; cuando se liofiliza a continuación, la solución produce un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto que es una mezcla íntima amorfa de (a) un complejo de inclusión amorfo de cladribina con una ciclodextrina amorfa y (b) cladribina libre amorfa asociada con ciclodextrina amorfa como un complejo de no inclusión. Si se alcanzan las condiciones de equilibrio durante la complejación, el complejo de cladribina-ciclodextrina amorfo se saturará con cladribina.

Un experto en el arte apreciará que las concentraciones en las que se forman complejos saturados de cladribina con ciclodextrina amorfa (y por tanto las relaciones HTA también), se pueden identificar mediante una variedad de metodologías alternativas. Por consiguiente, cualquier método conocido en el área que sea adecuado para identificar estas concentraciones se encuentra dentro del alcance de la presente invención.

Se ha descubierto que propiedades farmacológicas deseables (biodisponibilidad y/o coeficiente de variación mejorados en comparación con aproximaciones tradicionales), están asociadas a mezclas de complejos de inclusión y complejos de no inclusión de cladribina y ciclodextrina.

Utilizando ciclodextrinas intrínsecamente amorfas, por ejemplo hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, ciclodextrinas metiladas de manera aleatoria, y similares, con cladribina, que es un compuesto un tanto soluble en agua (capaz de formar enlaces de hidrógeno a través de sus grupos hidroxilo y amino libres), la cladribina proporciona una solubilidad aumentada en soluciones de estas ciclodextrinas. No solamente existe una solubilidad en agua aumentada, sino también una asociación por enlaces de hidrógeno de la cladribina con la ciclodextrina, independientemente del material concreto de complejación de inclusión.

Un experto en el arte apreciará que el diagrama de solubilidad de fases para cada relación de concentración de partida determinada representa el punto de partida de la propia investigación sobre cuya base se pueden modificar variables (concentraciones de reactivos, temperatura y tiempo) para promover la asociación de complejos de inclusión y de complejos de no inclusión que favorecen una proporción mayor o menor de cualquier tipo de asociación en el producto final. Partiendo de la relación de cladribina y ciclodextrina, la temperatura y/o la dilución hallada de manera empírica para promover el equilibrio hacia la formación de complejos se analiza a continuación para promover la formación de mezclas de complejos de inclusión y complejos de no inclusión de cladribina y ciclodextrina en diversas proporciones, de acuerdo con la invención.

De este modo, por ejemplo, comenzando con ciclodextrina más diluida (es decir, volúmenes de agua mayores que el utilizado para el análisis de la gráfica de solubilidad), lógicamente tendrá cabida más cladribina en solución, aislando más de la misma de la formación del complejo. Tras la evaporación, parte de la cladribina solubilizada tenderá a asociarse con la ciclodextrina en forma de un complejo de no inclusión. Modificando la dilución inicial, se puede desplazar el equilibrio hacia la formación de un complejo de inclusión o un complejo de no inclusión. De modo similar, aumentando la temperatura de complejación se puede aumentar la solubilidad en agua de la cladribina mientras que la estabilidad de los complejos de inclusión disminuye, promoviendo de ese modo los complejos de no inclusión. Por tanto, modificando la temperatura de complejación se puede desplazar el equilibrio hacia la formación de un complejo de inclusión o un complejo de no inclusión. Finalmente, se puede modificar el tiempo de complejación para favorecer la formación de mezclas de complejos de inclusión y complejos de no inclusión de cladribina y ciclodextrina de acuerdo con la invención.

Como se ejemplifica más adelante, es posible maximizar la cladribina en mezclas sólidas amorfas forzando a la cladribina adicional a formar una solución (utilizando soluciones de ciclodextrina más diluidas, temperaturas más elevadas y tiempos de complejación de mayor duración, tal como se ha indicado anteriormente). Cuando la solución se enfría, la naturaleza considerablemente amorfa de estas ciclodextrinas no permite la cristalización de una cantidad de exceso de cladribina más allá de la que forma un complejo de inclusión con la ciclodextrina; y tras la criodesecación/liofilización, se obtiene una mezcla amorfa de complejo de inclusión de cladribina-ciclodextrina (que es amorfo) y cladribina libre amorfa, débilmente asociada con ciclodextrina que no se encuentra en complejo (e incluso con ciclodextrina en complejo) mediante enlaces de hidrógeno, es decir, el complejo de no inclusión.

Tal como se muestra en los Ejemplos, esto se puede realizar maximizando la solubilización elevando la temperatura (por ejemplo, a aproximadamente 50° hasta 80 °C), y agitando durante gran cantidad de horas (hasta 24 horas) antes de la liofilización. Las relaciones peso/peso obtenidas fueron aproximadamente 1:14 y 1:11. La aparente relación óptima peso/peso bajo estas condiciones ejemplificadas es la mayor de ellas, o aproximadamente 1:14 de cladribina:ciclodextrina. Si se añade demasiada cladribina en exceso al medio de complejación, tiene lugar entonces

la cristalización de parte de la cladribina, lo que a su vez daría como resultado cierta cantidad de cladribina cristalina en el producto; esta cladribina en exceso no deseada no se encuentra en solución, y no está unida a la ciclodextrina amorfa mediante enlaces de hidrógeno y rebaja la relación en peso. Por tanto, es deseable controlar de forma cuidadosa la cantidad de cladribina en exceso, superior a la que formará el complejo de inclusión, a únicamente la cantidad que se disuelva en la solución. La mezcla amorfa deseada de complejo de inclusión amorfo y cladribina libre amorfa puede ser denominada como un "complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto", que incluye tanto los complejos de inclusión como los de no inclusión/unidos mediante enlaces de hidrógeno. El complejo de inclusión es un complejo de cladribina insertado en la cavidad hidrofóbica de la ciclodextrina amorfa seleccionada, mientras que el complejo de no inclusión/unido mediante enlaces de hidrógeno es cladribina libre amorfa débilmente unida mediante enlaces de hidrógeno a la ciclodextrina. Se ha calculado que aproximadamente dos tercios (60 a 70%) de la cladribina estará en el complejo de no inclusión, con el tercio restante (30 a 40%) que se encuentra en el complejo de inclusión cuando el producto se obtiene tal como se ilustra a continuación (solución de HP β CD al 17%, temperatura de complejación de 45 a 50°C durante 9 horas aproximadamente); aumentando el porcentaje de ciclodextrina utilizada y/o manipulando la temperatura, se pueden obtener fácilmente productos en los que una proporción mucho mayor de la mezcla amorfa se encuentra en forma del complejo de inclusión. En el caso de una ciclodextrina amorfa representativa, hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD), es apropiada una relación en peso de cladribina:ciclodextrina de desde aproximadamente 1:10 hasta aproximadamente 1:16 para las condiciones ejemplificadas; se espera que la relación sea la misma para hidroxipropil- γ -ciclodextrina bajo esas condiciones. El material obtenido se caracteriza por una solución rápida de la cladribina en medios acuosos.

La criodesecación, conocida también como liofilización, comprende tres etapas básicas: en primer lugar, una etapa de congelación, a continuación una etapa de secado principal y finalmente una etapa de secado secundario. El Ejemplo 2, que sigue más adelante, proporciona detalles de liofilización tal como se ha realizado en los lotes descritos en el mismo. Este procedimiento se puede optimizar adicionalmente siguiendo los principios descritos por Xiaolin (Charlie) Tang y Michael J. Pikal en *Pharmaceutical Research*, Vol. 21, No. 2, Febrero 2004, 191-200.

El método descrito con anterioridad requiere ciclodextrinas amorfas en lugar de ciclodextrinas originalmente cristalinas que tienen una solubilidad en agua relativamente baja, tales como α -, β -, o γ -ciclodextrina, 2,6-dimetil- β -ciclodextrina y similares, ya que estas ciclodextrinas permitirían la cristalización del exceso de cladribina de la que forma un complejo de inclusión y, por lo tanto, no proporcionaría la mezcla amorfa deseada. El método también no sería útil si la cladribina fuese muy hidrofóbica/lipofílica, ya que en tal situación el fármaco no tendría solubilidad intrínseca en agua/capacidad de formar enlaces de hidrógeno, y no podría proporcionar la mezcla única obtenida en el mismo. Sin embargo, a decir verdad, la cladribina tiene una solubilidad en agua de 5 mg/ml a temperatura ambiente, por tanto una cantidad significativa del fármaco será simplemente soluble en la fase acuosa, especialmente a una temperatura superior a la temperatura ambiente; también, como en el caso de HP β CD, por ejemplo, parte de la cladribina estará asociada mediante enlaces de hidrógeno a los grupos 2-hidroxipropilo y OH libres de glucosa en la ciclodextrina a través de las dos funciones hidroxilo que se observan en la fracción de desoxiadenosina de la cladribina.

Las ciclodextrinas dentro del alcance de la presente invención son derivados amorfos de las ciclodextrinas naturales α -, β -, o γ -ciclodextrina, en donde uno o más de los grupos hidroxilo están sustituidos, por ejemplo, con grupos alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, alquilcarbonilo, carboxialcoxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o hidroxil-(mono o polialcoxi)alquilo; y en donde cada fracción de alquilo o alquileo contiene, de manera preferente, hasta seis átomos de carbono. Aunque habitualmente denominada una entidad sencilla, una ciclodextrina amorfa es realmente una mezcla de muchas entidades diferentes; debido a que los grupos sustituyentes se pueden localizar en diversos hidroxilos de la estructura de la ciclodextrina básica. Este hecho, a su vez, da como resultado la naturaleza amorfa de estas ciclodextrinas, lo que de hecho se conoce muy bien. Además, estas ciclodextrinas se pueden obtener en grados variables de sustitución, por ejemplo de 1 a 14, de manera preferente de 4 a 7; el grado de sustitución es la media aproximada de grupos sustituyentes en la molécula de ciclodextrina, por ejemplo, el número aproximado de grupos hidroxipropilo en el caso de la molécula de hidroxipropil- β -ciclodextrina, y todas esas variaciones se encuentran dentro del ámbito de esta invención. Las ciclodextrinas amorfas sustituidas que se pueden utilizar en la invención, incluyen poliéteres, por ejemplo, tal como se describe en la Patente estadounidense U.S. No. 3.459.731. Ejemplos adicionales de ciclodextrinas sustituidas incluyen éteres, en donde el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de la ciclodextrina es reemplazado por grupos alquilo(C₁₋₆), hidroxil-alquilo(C₁₋₆), carboxi-alquilo(C₁₋₆) o alquiloxicarbonil(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆) o éteres mixtos de los mismos. En particular, tales ciclodextrinas sustituidas son éteres, en donde el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de la ciclodextrina es reemplazado por alquilo(C₁₋₃), hidroxil-alquilo(C₂₋₄) o carboxi-alquilo(C₁₋₂) o más en particular por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo o carboxietilo. El término "alquilo(C₁₋₆)" significa que incluye radicales de hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, propilo, 2-metilpropilo, butilo, pentilo, hexilo y similares. Otras ciclodextrinas que se consideraron para su uso en la presente patente incluían glucosil- β -ciclodextrina y maltosil- β -ciclodextrina. De particular utilidad en la presente invención son β -ciclodextrina metilada de manera aleatoria y poliéteres tales como hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, e hidroxietil- γ -ciclodextrina, así como sulfobutiléteres, especialmente β -ciclodextrina-sulfobutiléter. Además de las ciclodextrinas simples, se pueden utilizar también ciclodextrinas ramificadas y polímeros de ciclodextrinas. Otras

ciclodextrinas se describen, por ejemplo, en Chemical and Pharmaceutical Bulletin 28: 1552-1558 (1980); Yakugyo Jiho No. 6452 (28 de Marzo 1983); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19: 344-362 (1980); las Patentes estadounidenses U.S. Nos. 3.459.731 y 4.535.152; las Patentes Europeas Nos. EP 0 149 197A y EP 0 197 571A; la Publicación de Patente Internacional No. WO90/12035; y la Publicación de Patente de UK GB 2.189.245.

5 Las referencias que describen ciclodextrinas para utilizar en las composiciones de acuerdo con la presente invención, y/o que proporcionan una guía para la preparación, purificación y el análisis de ciclodextrinas incluyen las siguientes: Cyclodextrin Technology by Jozsef Szejtli, Kluwer Academic Publishers (1988) en el capítulo
10 Cyclodextrins in Pharmaceuticals; Cyclodextrin Chemistry por M. L. Bender et al., Springer-Verlag, Berlin (1978); Advances in Carbohydrate Chemistry, Vol. 12, Ed. Por M. L. Wolfrom, Academic Press, New York en el capítulo "The Schardinger Dextrins" por Dexter French, pp. 189-260; Cyclodextrins and their Inclusion Complexes by Szejtli, Adakemiai Kiado, Budapest, Hungary (1982); I. Tabushi, Acc. Chem. Research, 1982, 15, pp. 66-72; W. Sanger, Angewandte Chemie, 92, p. 343-361 (1981); A. P. Croft et al., Tetrahedron, 39, pp. 1417-1474 (1983); Irie et al., Pharmaceutical Research, 5, pp. 713-716 (1988); Pitha et al., Int. J. Pharm. 29, 73 (1986); las Patentes estadounidenses U.S. Nos. 4.659.696 y 4.383.992; las Patentes Alemanas Nos. DE 3.118.218 y DE-3.317.064; y la
15 Patente Europea No. EP 0 094 157A. Las patentes que describen los derivados hidroxialquilados de β - y γ -ciclodextrina incluyen las Patentes estadounidenses de Pitha U.S. Nos. 4.596.795 y 4.727.064, las patentes estadounidenses de Müller U.S. Nos. 4.764.604 y 4.870.060 y la patente estadounidense de Müller et al. U.S. No. 6.407.079.

20 Las ciclodextrinas amorfas de particular interés para la complejación con la cladribina incluyen: derivados hidroxialquilo, *por ejemplo*, hidroxietilo o hidroxipropilo de β - y γ -ciclodextrina; derivados de carboxialquilo, *por ejemplo* carboximetilo o carboxietilo de β - o γ -ciclodextrina; β -ciclodextrina-sulfobutíléter; y β -ciclodextrina metilada aleatoriamente. Son de especial interés 2-Hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD), 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrina (HP γ CD), β -ciclodextrina metilada aleatoriamente, β -ciclodextrina-sulfobutíléter, carboximetil- β -ciclodextrina (CM β CD) y carboximetil- γ -ciclodextrina (CM γ CD), especialmente hidroxipropil- β -ciclodextrina e hidroxipropil- γ -
25 ciclodextrina.

Se pueden preparar composiciones de una mezcla amorfa de cladribina libre amorfa y un complejo de inclusión de cladribina-ciclodextrina amorfo, preferentemente saturado, para su uso en la presente invención, bajo condiciones que favorecen la formación de un complejo en un entorno líquido, tal como se ha descrito e ilustrado en el presente documento. Las preparaciones líquidas resultantes se pueden convertir posteriormente en una forma seca,
30 adecuada para su administración como una forma sólida de administración por vía oral o transmucosa.

Un experto en el arte apreciará que se encuentran disponibles en el área una variedad de procedimientos para preparar composiciones tal como se ha descrito en el presente documento. Un método disponible ejemplificado en el presente documento, incluye las etapas de mezclar la cladribina en una disolución acuosa de una ciclodextrina amorfa, separar la cladribina no disuelta (*por ejemplo*, por filtración o centrifugación), y liofilizar o criodesecar la
35 solución saturada para formar una mezcla sólida amorfa.

Las composiciones farmacéuticas tal como se describen en el presente documento, pueden incluir de manera opcional uno o más excipientes u otros componentes farmacéuticamente inertes. Sin embargo, una de las ventajas de la invención es que las formas del fármaco de cladribina, tal como se ha descrito en el presente documento, se pueden preparar con la cantidad mínima de excipientes necesarios para dar forma y producir la forma en particular,
40 tal como un comprimido o un parche. Se pueden elegir excipientes de entre aquellos que no interfieran con la cladribina, con la ciclodextrina o con la formación de un complejo.

Las formas de dosificación se formulan, de manera opcional, en un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los vehículos, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, depuradores, agentes aromatizantes, agentes colorantes, y excipientes, bien conocidos farmacéuticamente aceptables (ver Handbook of
45 Pharmaceutical Excipients, Marcel Dekker Inc., New York and Basel (1998); Lachman et al., Eds., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed., (1986); Lieberman et al., Eds. Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker Inc., New York and Basel (1989); y The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Ed., American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000); ver también Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams & Wilkins, (1995)). Una forma sólida simple de dosificación por vía oral consiste en la mezcla
50 amorfa de cladribina libre amorfa y un complejo de cladribina-ciclodextrina amorfo (preferentemente saturado), tal como se ha descrito anteriormente, es *decir*, el complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto, comprimido con una cantidad pequeña (*por ejemplo*, 1% en peso aproximadamente) de un aglutinante o lubricante adecuado, tal como estearato de magnesio.

55 En ciertos ejemplos, la absorción oral se puede facilitar de manera adicional mediante la adición de diversos excipientes y aditivos para incrementar la solubilidad o aumentar la penetración, tal como por ejemplo mediante la modificación del microambiente.

Los métodos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento ofrecen nuevas modalidades terapéuticas para el tratamiento de pacientes en necesidad de un tratamiento con cladribina. Tal como se muestra en el presente documento, la invención aborda los problemas de una biodisponibilidad insuficiente tradicionalmente asociados a la cladribina administrada por vía oral.

- 5 Las composiciones descritas en la presente patente son particularmente adecuadas como modalidades para el tratamiento de cualquier enfermedad que responde a la cladribina. Varios estados de enfermedad que responden a la cladribina están bien documentados en la literatura (ver más adelante). Para cualquier estado de enfermedad diana, se utiliza una cantidad efectiva del complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto, *es decir*, la mezcla amorfa del complejo saturado, amorfo y optimizado de cladribina-ciclodextrina amorfa con cladribina libre amorfa, tal como se ha descrito anteriormente (*por ejemplo*, una cantidad efectiva para el tratamiento de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, o leucemia).

- 15 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" se utiliza para indicar tratamientos a dosificaciones efectivas para lograr el resultado terapéutico buscado. Las dosificaciones terapéuticamente efectivas descritas en la literatura incluyen aquellas para la leucemia de células pilosas (0,09 mg/kg/día durante 7 días), para la esclerosis múltiple (desde aproximadamente 0,04 a aproximadamente 1,0 mg/kg/día (ver la Patente estadounidense U.S. No. 5.506.214)); para otras enfermedades, ver también los Nos. de Patente estadounidenses U.S. 5.106.837 (anemia autohemolítica); 5.310.732 (enfermedad inflamatoria intestinal); 5.401.724 (artritis reumatoide); 5.424.296 (astrocitoma maligno); 5.510.336 (histiocitosis); 5.401.724 (leucemia mieloide crónica); y 6.239.118 (aterosclerosis).

- 20 Además, se han descrito en la literatura diversas cantidades de dosificación y regímenes de dosificación para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple; ver por ejemplo: Romine et al., Proceedings of the Association of American Physicians, Vol. 111, No. 1, 35-44 (1999); Selby et al., The Canadian Journal of Neurological Sciences, 25, 295-299 (1998); Tortorella et al., Current Opinion in Investigational Drugs, 2 (12), 1751-1756 (2001); Rice et al., Neurology, 54, 1145-1155 (2000); y Karlsson et al., British Journal of Haematology, 116, 538-548 (2002).

- 25 Además, se debe tener en consideración la vía de administración para la cual las dosificaciones terapéuticamente efectivas se muestran en la literatura. Aunque las composiciones descritas en el presente documento optimizan la biodisponibilidad de la cladribina a continuación de la administración oral, se comprenderá que no se espera que incluso la biodisponibilidad óptima de las formas de dosificación por vía oral se aproxime a la biodisponibilidad obtenida tras una administración por vía intravenosa, particularmente en los primeros momentos. Por tanto, con frecuencia resulta apropiado aumentar una dosificación sugerida para que la administración por vía intravenosa llegue a una dosificación adecuada para su incorporación en una forma sólida de dosificación oral. En el momento actual, está previsto que para el tratamiento de esclerosis múltiple se administrarían 10 mg de cladribina en el complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto descrito en el presente documento, en la forma sólida de dosificación descrita en el presente documento, una vez al día durante un periodo de cinco a siete días en el primer mes, repetido durante otro periodo de cinco a siete días en el segundo mes, seguido por diez meses sin tratamiento. De manera alternativa, el paciente se trataría con 10 mg de cladribina en el complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto descrito en el presente documento en la forma de dosificación descrita en la presente patente, una vez por día durante un periodo de cinco a siete días por mes durante un total de seis meses, seguido por dieciocho meses sin tratamiento.

- 40 Además, un experto en el arte apreciará que la cantidad terapéuticamente efectiva de cladribina administrada en la presente patente, se puede reducir o aumentar por ajuste preciso y/o administrando cladribina de acuerdo con la invención con otro ingrediente activo. Por lo tanto, en la presente invención se describe un método para adaptar la administración/tratamiento a las particulares exigencias específicas de un mamífero determinado. Las cantidades terapéuticamente efectivas se pueden determinar fácilmente, por ejemplo, de manera empírica comenzando en cantidades relativamente bajas y mediante incrementos graduales con una evaluación simultánea de los efectos beneficiosos.

- Como se indica en el párrafo anterior, la administración de cladribina de acuerdo con esta invención puede estar acompañada por la administración de uno o más ingredientes activos adicionales para tratar la enfermedad que responde a la cladribina. El ingrediente activo adicional se administrará por una vía de administración y en cantidades de dosificación y frecuencias apropiadas para cada ingrediente activo adicional y la enfermedad que se va a tratar. Por ejemplo, en el tratamiento de esclerosis múltiple, otros fármacos útiles incluyen interferón beta (Rebif®, Betaseron®/Betaferon®, Avonex®), idéntico a la proteína de origen natural que se encuentra en el cuerpo humano; acetato de glatiramer (Copaxone®), una cadena aleatoria (polímero) de los aminoácidos ácido glutámico, lisina, alanina y tirosina; natalizumab (Antegren®), un anticuerpo monoclonal; alemtuzumab (Campath-1H®), un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52; 4-aminopiridina (conocida también como 4-AP y Fampridina), un fármaco que bloquea los canales de potasio en las neuronas; y amantadina, un agente antiviral que mejora el control muscular y reduce la rigidez muscular y se utiliza para aliviar los síntomas de fatiga en la esclerosis múltiple, un propósito para el que pueden ser también útiles también la pemolina (Cylert®) y L-Carnitina (un producto herbáceo). En el tratamiento de leucemia de células pilosas, los ingredientes activos adicionales pueden incluir interferón alfa,

pentostatina, fludarabina, rituximab (un anticuerpo monoclonal anti-CD 20) y la inmunotoxina BL 22 recombinante anti-CD22; otros ingredientes activos adicionales pueden ser apropiados en otros tipos de leucemias. En el tratamiento de la artritis reumatoide, existen muchos otros ingredientes activos que se pueden seleccionar. Estos incluyen AINES (fármacos antiinflamatorios no esteroideos), que son de tres tipos: salicilatos tales como la aspirina, AINES tradicionales tales como el ibuprofeno e indometacina, e inhibidores de la COX-2 tales como el celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), meloxicam (Mobic®), valdecoxib (Bextra®), lumiracoxib (Prexige®) y etoricoxib (Arcoxia®). Otros fármacos útiles en el tratamiento de artritis reumatoide que se pueden utilizar conjuntamente con la presente invención incluyen los FARME (de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), glucocorticoides, modificadores de la respuesta biológica y analgésicos no AINES. Los FARME son fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad que incluyen metotrexato, plaquenil, leflunomida (Arava®), sulfasalazina, oro, penicilamida, ciclosporina, metil-ciclofosfamida y azatioprina. Los glucocorticoides incluyen dexametasona, prednisolona, triamcinolona y muchos otros. Los modificadores de la respuesta biológica (que restablecen la capacidad del sistema inmune para luchar contra las enfermedades), incluyen el etanercept (Enrel®), un inhibidor del factor de necrosis tumoral, infliximab (Remicade®), que es también un fármaco anti-TNF, anakinra (Kineret®), un bloqueador selectivo de la IL-1, y Humira®, un anticuerpo monoclonal humano que es otro fármaco anti-TNF. Los analgésicos no AINES incluyen acetaminofeno así como analgésicos narcóticos tales como hidrocodona, oxicodona y propoxifeno. En términos generales, aquellos fármacos que funcionan mediante un mecanismo diferente al de la cladribina son particularmente útiles para una terapia concomitante con la composición de cladribina descrita en el presente documento. Aquellos fármacos que son efectivos por la vía de administración oral, y que son compatibles con los complejos de cladribina descritos en el presente documento en una forma de dosificación única, se pueden incorporar a las formas de dosificación descritas en la presente patente; de lo contrario, deben por supuesto administrarse por separado en cantidades, frecuencias y vías de administración adecuadas a ellos.

Quando se utiliza en el presente documento, "tratar" significa reducir, prevenir, impedir el desarrollo de, controlar, aliviar y/o invertir los síntomas en el individuo al cual ha sido administrado un compuesto de la invención, en comparación con los síntomas de un individuo que no está siendo tratado de acuerdo con la invención. Un facultativo apreciará que los complejos, composiciones, formas de dosificación y métodos descritos en el presente documento se deben utilizar en simultaneidad con evaluaciones clínicas continuas por parte de un profesional experto (médico o veterinario) para determinar la terapia posterior. Tal evaluación ayudará e informará en la evaluación si se debe aumentar, reducir o continuar una dosis de tratamiento particular, y/o modificar el modo de administración.

Los métodos descritos en la presente invención están destinados para su uso con cualquier sujeto/paciente que puede experimentar los beneficios de los métodos de la invención. De este modo, de acuerdo con la invención, los términos "sujetos" así como "pacientes" incluyen sujetos humanos así como sujetos no humanos, en particular animales domésticos.

Se pueden utilizar cualquier material y/o método conocidos por los expertos para realizar la presente invención. Sin embargo, se describen materiales y métodos preferentes. Los materiales, agentes reactivos y similares a los que se hace referencia en la descripción y ejemplos que siguen a continuación, pueden ser obtenidos de fuentes comerciales, a menos que se indique de otro modo.

Los siguientes ejemplos se destinan a ilustrar adicionalmente ciertas realizaciones preferentes de la invención y no son limitativos en su naturaleza.

Ejemplos

Ejemplo 1

Estudio de solubilidad de fases

Un estudio de solubilidad de fases se puede llevar a cabo como sigue a continuación. Se añade un exceso de cladribina a soluciones de ciclodextrina de diversas concentraciones de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) y se deja complejar tal como se describe en el Ejemplo 2 más adelante. El exceso de cladribina no disuelta se retira por filtración. La cantidad de cladribina en la solución de complejación se mide para obtener un punto de datos. Este procedimiento se repite con diferentes concentraciones conocidas de HPβCD, hasta que se obtienen varios puntos de datos. Estos puntos de datos se representan después gráficamente, donde cada punto de datos representa la cantidad de cladribina que se puede disolver en agua con una concentración específica de ciclodextrina. Los puntos sobre la línea generada por los puntos de datos representan las relaciones para el producto. Un experto en el arte se dará cuenta de que se generarán los mismos resultados si se añade exceso de ciclodextrina a soluciones de cladribina de concentración conocida.

Las concentraciones molares de cladribina con respecto a la ciclodextrina obtenidas se trazan y representan gráficamente. Un diagrama de solubilidad de fases representativo se muestra en la Figura. Las líneas trazadas para la cladribina-HP β CD representan la solubilización de cladribina para las condiciones evaluadas, es decir, la relación de la concentración de cladribina con respecto a la concentración de ciclodextrina. El área por encima de cada una de las líneas trazadas representa las condiciones en las que está presente el exceso de cladribina insoluble. El área por debajo de cada una de las líneas trazadas representa las condiciones en las que la ciclodextrina está en exceso.

El gráfico para la cladribina-HP β CD que se muestra en la Figura es aproximadamente lineal; esto es indicativo de un complejo 1:1, en el que una molécula del fármaco está en complejo con una molécula de ciclodextrina. La Figura muestra también que se necesita ciclodextrina adicional para mantener la cladribina en el complejo. Por ejemplo, se necesitan aproximadamente 0,14 moles de HP β CD para mantener aproximadamente 0,049 moles de cladribina disuelta bajo las condiciones seleccionadas, que finalmente proporcionarán la mezcla amorfa del complejo de inclusión de cladribina-HP β CD amorfo, preferentemente saturado, y cladribina amorfa libre (como un complejo de no inclusión). Bajo las condiciones del Ejemplo 2 más adelante, se puede esperar que una parte significativa de la cladribina en el producto no esté en el complejo de inclusión, sino en lugar de ello en forma amorfa mantenida débilmente en mezcla íntima con el mismo mediante enlaces de hidrógeno, como un complejo de no inclusión.

Ejemplo 2

Preparación de complejo de cladribina-ciclodextrina para ensayos en humanos

Se compleja cladribina con HP β CD por el método siguiente.

En 825 mL de agua destilada se disuelven 172,5 g de hidroxipropil- β -ciclodextrina (que forman una solución a aproximadamente 17%), después se añade cladribina y la mezcla se agita a aproximadamente 45° hasta aproximadamente 50 °C, durante aproximadamente nueve horas. La agitación se continúa durante 6 a 9 horas adicionales a temperatura ambiente. Cualquier cladribina no disuelta se retira por filtración y la solución se enfría a temperatura ambiente. Para formar la mezcla amorfa de complejo de cladribina-ciclodextrina amorfo y cladribina libre amorfa, la solución acuosa de cladribina-ciclodextrina se seca por liofilización antes de su incorporación en comprimidos sólidos orales. El procedimiento de liofilización comprende una etapa de congelación de llevar rápidamente la disolución de complejación a aproximadamente -40 °C hasta aproximadamente -80 °C (por ejemplo, aproximadamente -45 °C) durante aproximadamente 2 a 4 horas (de manera preferente, aproximadamente 3 a 4 horas), seguido por una etapa de secado principal a aproximadamente -25 °C durante aproximadamente 80-90 horas, habitualmente a baja presión, y una segunda etapa de secado a aproximadamente 30 °C durante aproximadamente 15-20 horas.

El producto elaborado por el procedimiento general anterior se puede analizar por Cromatografía líquida de alta eficacia o HPLC (por sus siglas en inglés), (utilizando una columna Hypersil ODS de 3 micrómetros y una fase móvil a base de acetonitrilo, con detección UV a 264 nm) para encontrar la relación en peso de cladribina con ciclodextrina en el producto final. Las preparaciones de producto final se pueden caracterizar adicionalmente por métodos conocidos en el arte, que incluyen, por ejemplo, examinar el aspecto, determinar el contenido global de impurezas por HPLC, determinar el contenido en agua utilizando un valorador Karl Fischer, determinar el perfil de disolución mediante un método estándar, por ejemplo utilizando un equipo USP<711>Apparatus II y detección UV a 264 nm, examinar la uniformidad de contenido y realizar el ensayo cuantitativo por análisis con HPLC del ingrediente activo.

Mediante el procedimiento general anterior, se elaboraron tal como sigue a continuación dos lotes de producto de cladribina/ciclodextrina, FD04 y FD05:

Se precalentó a 48 °C agua purificada (825 mL) (rango diana de 45 °C a 50 °C) en un recipiente de vidrio de 1 litro por inmersión en un baño de agua. El agua calentada se agitó para conseguir un vórtice central controlado. Se pesó 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (172,50 g) y se añadió lentamente al agua calentada durante un periodo de 40 minutos. La solución resultante se agitó durante 10 minutos más para asegurar la disolución completa de la ciclodextrina. Se pesó cladribina (12,00 g para FD04 y 18,75 g para FD05), y se añadió a la solución de ciclodextrina agitada, que se volvió turbia antes de volverse transparente. La solución transparente resultante se mantuvo a 48 °C y se agitó de manera continua durante 9 horas. La agitación continuó durante 7 horas más mientras la solución se enfriaba a temperatura ambiente.

El uso de una cantidad mayor de cladribina en la preparación de FD05 fue parte de un intento para optimizar el procedimiento; sin embargo, se observó que la cantidad inicial de cladribina, en ese caso, era demasiado elevada y se observó precipitación al final de la etapa de enfriamiento para el lote FD05. Se filtró la solución para retirar el precipitado. El análisis del producto resultante reveló (valor de ensayo = 87,2%) que 16,35 g de cladribina se habían incorporado al complejo de ciclodextrina en el caso de FD05. Ninguna filtración se requirió para el lote FD04, lo que indica que las cantidades utilizadas en la preparación de FD04 eran más apropiadas y que el procedimiento de FD05

podía ser optimizado comenzando con una cantidad más pequeña de cladribina (16,35 g mejor que 18,75 g), evitando de este modo la etapa de filtración.

- 5 Tras enfriar a temperatura ambiente y, en el caso de FD05, filtrar, las soluciones se vertieron en viales de liofilización de 100 mL (soluciones de 20 mL por vial), los viales rellenos se taparon parcialmente y se liofilizaron. La liofilización incluyó congelación a -45 °C durante 200 minutos aproximadamente, una fase de secado principal a -25 °C bajo una presión de 100 m Torr durante aproximadamente 5.200 minutos, y una fase de secado secundario a 30 °C durante aproximadamente 1.080 minutos, tal como se expone a continuación:

TABLA I

Etapa	Procedimiento	Temperatura	Presión (m Torr)	Tiempo (min)
1	Carga	4 °C		
2	Mantenimiento de carga	4 °C	n/a	120
3	Rampa	-45 °C	n/a	120
4	Congelación	-45 °C	n/a	200
5	Rampa	-25 °C	100	120
6	Secado principal	-25 °C	100	5200
7	Rampa	30 °C	50	240
8	Secado secundario	30 °C	50	1080
9	Finalizar	30 °C	Viales cerrados bajo vacío	

- 10 Los lotes FD04 y FD05 del producto de cladribina/ciclodextrina elaborados mediante el procedimiento anterior, se analizaron con HPLC (utilizando una columna de 3 micrómetros Hypersil ODS y una fase móvil a base de acetonitrilo con detección UV a 264 nm), y se observó empíricamente que tenían las siguientes características:

TABLA II

Nº de Lote	Cladribina: HPβCD peso/peso	Cladribina: HPβCD Relación en Peso
FD04	12.00g:172.50g	1:14.38
FD05	16.35g:172.50g	1:10.55

- 15 Los productos se analizaron mediante termogramas de DSC y métodos de difracción de rayos-X para determinar cualquier cladribina cristalina libre en el material liofilizado. Es importante destacar que las muestras no presentaron transición alguna en la región de 210 °C a 230 °C, lo que está asociado con la fusión de cladribina cristalina. En ambos casos, ninguna actividad térmica significativa se registró en el rango de 210 °C a 230 °C, lo que sugiere que los complejos obtenidos al final de la liofilización no tienen ninguna cantidad significativa de cladribina cristalina libre, considerando la sensibilidad del método analítico (hasta 3% peso/peso). Esta conclusión fue afianzada por la ausencia de picos de la cladribina cristalina en los diagramas de difracción de rayos-X para ambos complejos FD04 y FD05.

- 20 Los productos son mezclas amorfas del complejo de inclusión amorfo de cladribina-HPβCD y cladribina libre amorfa unida mediante enlaces de hidrógeno a la ciclodextrina como un complejo de no inclusión. Las relaciones en peso de cladribina:HPβCD obtenidas fueron de aproximadamente 1:14 y 1:11.

En términos generales, las mezclas amorfas dentro del alcance de la presente invención tienen relaciones en peso de cladribina:HPβCD de desde aproximadamente 1:10 a 1:16.

Ejemplo 3

Preparación de comprimidos orales

- 30 Se elaboraron comprimidos utilizando lotes de mezclas amorfas FD04 y FD05 descritos en el Ejemplo 2 para su uso en un estudio clínico.

El lote N0120 se elaboró utilizando la mezcla FD05 del complejo de cladribina-2-HP β CD para un tamaño de lote de 3.000 comprimidos, y el lote N0126 se elaboró utilizando la mezcla FD04 del complejo de cladribina-HP β CD para un tamaño de lote de 800 comprimidos. Las formulaciones originales para los dos lotes se muestran en la TABLA III. El Lote N0120 representó comprimidos de 3,0 mg, y el Lote N0126 representó comprimidos de 10 mg para estudio clínico.

TABLA III

Componente	Número de Lote	mg/comprimido	mg/comprimido
		3.0mg, Lote N0120	10.0 mg Lote N0126
Mezcla del complejo cladribina-HP β CD	FD05	30,60*	
Mezcla del complejo cladribina-HP β CD	FD04		153,75**
Sorbitol en polvo NF	1007403	68,4	44,25
Estearato de magnesio NF	1006280	1,00	2,0
Total		100,00	200,00
*Equivalente a 3,0 mg de cladribina por comprimido.			
**Equivalente a 10,0 mg de cladribina por comprimido.			

La siguiente tabla muestra el método de elaboración de los comprimidos de los Lotes N0120 y N0126.

TABLA IV

1.	Premezclar el estearato de magnesio con una cantidad aproximadamente igual de sorbitol en polvo.
2.	Pasar el complejo de cladribina-HP β CD y el resto de sorbitol en polvo a un envase de vidrio de un litro por medio de un tamiz de 40 mallas.
3.	Mezclar los contenidos durante 10 minutos a 12 rpm.
4.	Pasar la premezcla de estearato de magnesio/sorbitol en polvo al envase de vidrio por medio del tamiz de 40 mallas.
5.	Mezclar la mezcla final durante 5 minutos a 12 rpm.
6.	Comprimir en forma de comprimidos de 3,0 mg y 10,0 mg a un peso de compresión diana de 100 mg y 200 mg, respectivamente.

Tanto los comprimidos de 3,0 mg del Lote N0120 como los comprimidos de 10,0 mg del Lote N0126 eran redondos, con un lado plano-de borde biselado y el otro lado convexo poco profundo. Los comprimidos de 3,0 mg del Lote N0120 tenían un peso medio de 100 mg, un grosor de 2,7 mm, una friabilidad de 0,2%, una dureza de 4 Kp y un tiempo de desintegración de 3 minutos. Los comprimidos de 10,0 mg del Lote N0126 tenían un peso medio de 198 mg, un grosor de 4,2 mm, una friabilidad de 1%, una dureza de 2,8 Kp y un tiempo de desintegración de 5 minutos 42 segundos.

Los comprimidos de 3,0 mg del Lote N0120 y de 10,0 mg del Lote N0126 se utilizaron en el estudio clínico resumido en el Ejemplo 5 más adelante.

Ejemplo 4

Estudio clínico: biodisponibilidad relativa

El objeto de este estudio fue evaluar la biodisponibilidad relativa de tres formulaciones orales de cladribina: (1) una formulación a base de ciclodextrina de acuerdo con la presente invención (Comprimido 1: complejo FD05, es decir, comprimidos del Lote No. N0120 descritos anteriormente); (2) una formulación mucoadhesiva (Comprimido 2: que contiene 3,0 mg de cladribina, 10 mg de Carbopol 71 G NF, 22,2 mg de fosfato dicálcico, 64,3 mg de lactosa y 0,5 mg de estearato de magnesio, Lote No. N0121); y (3) una cápsula de gel duro (Cápsula que contiene 3,0 mg de

cladribina, 5,0 mg de Carbopol 974P, 91,3 mg de Avicel PH101, 100,0 mg de Avicel PH102, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal y 0,5 mg de estearato de magnesio, Lote No. RD03030) en comparación con una administración de cladribina subcutánea fija (formulación de referencia) en pacientes con EM (esclerosis múltiple).

- 5 Este estudio fue un estudio de dosis única y cruzado de 4 vías, aleatorio, abierto, de 2 centros, que utiliza doce pacientes con EM. Los pacientes recibieron de forma aleatoria tres dosis diferentes orales fijas (3,0 mg) y una dosis subcutánea fija de 3,0 mg. Los cuatro días de tratamiento se separaron por un intervalo sin fármacos de al menos 5 días. En cada periodo de tratamiento, se recogieron muestras de sangre a lo largo de un periodo de 24 horas para la evaluación de cladribina en plasma.
- 10 La concentración de cladribina en plasma se midió por un método de HPLC/MS/MS. Utilizando este método, la relación entre concentración frente a relación de área de pico se encontró que es lineal dentro del rango de 100 µg/ml a 50.000 µg/ml para la cladribina. El límite de cuantificación fue 100 µg/ml. Se realizó el análisis de muestras en 16 pruebas. Ningún calibrador tuvo que excluirse del ajuste de la curva de calibración y la precisión de cada muestra de control de calidad cumplió con los requisitos de GLP (Buenas Prácticas de Laboratorio).
- 15 Se analizaron 576 muestras clínicas de plasma y se determinaron los valores de concentración de cladribina. Los resultados se recopilaron y se encuentran resumidos en las tablas a continuación (Tablas V y VI). En estas tablas son aplicables las definiciones siguientes: T_{max} es el tiempo para alcanzar la máxima concentración en el plasma; $T_{1/2}$ es la vida media de la cladribina en el plasma; C_{MAX} es la concentración máxima de cladribina en el plasma; AUC_{inf} es el área bajo la curva para los datos medidos desde cero extrapolados al infinito; AUC_t es el área bajo la curva para los datos medidos (desde cero hasta el último punto de tiempo); Med Geom es la media geométrica; CV
- 20 es el coeficiente de variación (desviación estándar relativa); LL es el límite inferior; UL es el límite superior.

TABLA V

Resumen de la estadística para Parámetros Farmacocinéticos para el estudio de Cladribina obtenidos a través de Análisis no Compartimentales. (n = 12)												
Parámetro Farmacocinético	3,0 mg subcutáneos			Comprimido 1 de 3mg			Comprimido 2 de 3mg			Cápsula de 3 mg		
	Med. Geom.	Media $\pm$ SD	CV** (%)	Med. Geom.	Media $\pm$ SD	CV** (%)	Med. Geom.	Media $\pm$ SD	CV** (%)	Med. Geom.	Media $\pm$ SD	CV** (%)
T _{max} (hr)	N/A	313 $\pm$ 113	36,2	N/A	521 $\pm$ 167	32,1	N/A	1,25 $\pm$ 839	67,1	N/A	2,25 $\pm$ 622	27,7
T _{1/2} (hr)	N/A.	6,69 $\pm$ 2,01	30,1	N/A	7,55 $\pm$ 2,50	33,1	N/A	6,73 $\pm$ 2,82	41,9	N/A	6,27 $\pm$ 2,31	36,9
C _{max} (pg/ml) .	2318.6	N/A	40,1	6597	N/A	24,7	5041	N/A	52,6	3818	N/A	36,8
AUC _{inf} (hr-pg/ml)	57254	N/A	44,4	24936	N/A	28,8	21676	N/A	42,7	22604	N/A	39,5
AUC _t (hr-pg/ml)	54725	N/A	43,8	23182	N/A	28,0	20063	N/A	42,1	20951	N/A	42,0
**CV=SD/media para T _{max} y T _{1/2} y CV% media geométrica para C _{max} , AUC _{inf} y AUC _t .												

TABLA VI

Relaciones de Parámetros Farmacocinéticos Orales a Subcutáneos y Correspondientes Intervalos de Confianza Bilaterales del 90% para el Estudio de Cladribina (n = 12)						
Parámetro Farmacocinético	Comprimido 1 de 3 mg		Comprimido 2 de 3 mg		Cápsula de 3 mg	
	Relación*	LL, UL	Relación*	LL, UL	Relación*	LL, UL
AUC _{inf}	43,1	35,7, 52,1	38,4	31,8, 46,4	38,9	32,1, 47,0
AUC _t	41,9	34,6, 50,8	37,2	30,7, 45,0	37,6	31,0, 45,5
*Relaciones (normalizadas a la dosis) y LL correspondientes al 95% obtenidos por medio de transformación inversa de datos transformados logarítmicamente.						

Ejemplo 5

Estudio clínico: respuesta a la dosis y biodisponibilidad absoluta

- 5 El objeto de este estudio fue evaluar la disponibilidad sistémica de la cladribina después de su administración por vía oral en dos dosis orales fijas diferentes, en comparación con una administración por vía intravenosa fija (formulación de referencia) en pacientes con EM (esclerosis múltiple), y evaluar la seguridad y tolerabilidad de la cladribina en esta población.

- 10 Este estudio fue un estudio de dosis única y cruzado de 3 vías, aleatorio, abierto, de 3 centros, que utiliza veintiséis pacientes con EM. Los pacientes recibieron de manera aleatoria dos dosis orales fijas diferentes (3,0 mg y 10,0 mg) y una dosis intravenosa fija de 3,0 mg (administrada por infusión de 1 hora). Los tres días de tratamiento se separaron por un intervalo sin fármacos de al menos 5 días. En cada periodo de tratamiento se recogieron muestras de sangre durante un periodo de 24 horas para la evaluación de la cladribina en plasma.

- 15 Las concentraciones de cladribina en plasma se midieron por un método de HPLC/MS/MS. Utilizando este método, la relación entre las concentraciones frente a las relaciones de área de pico se observó que eran lineales dentro del rango de 100 pg/ml a 50.000 pg/ml para la cladribina. El límite de cuantificación fue 100 pg/ml. Se realizó análisis de muestras en 16 pruebas. Excepto la primera prueba (que tuvo que ser rechazada por fallo del equipo), todas las otras operaciones se pudieron aceptar. Ningún calibrador tuvo que ser excluido del ajuste de la curva de calibración y la exactitud de cada muestra de control de calidad cumplió con los requisitos de GLP (Buenas Prácticas de Laboratorio).

- 25 Se analizaron 858 muestras clínicas de plasma y se determinaron los valores de concentraciones de cladribina. Los resultados se recopilaron y se encuentran resumidos en las tablas a continuación [TABLAS VII a X]. En estas tablas son aplicables las definiciones siguientes: T_{max} es el tiempo para alcanzar máxima concentración en el plasma; $T_{1/2}$ es la vida media de la cladribina en el plasma; C_{max} es la concentración máxima de cladribina en el plasma; AUC_{inf} es el área bajo la curva para los datos medidos desde cero extrapolados a infinito; AUC_t es el área bajo la curva para los datos medidos (desde cero al último punto de tiempo) Med. Geom. es la media geométrica; CV es el coeficiente de variación (desviación estándar relativa); LL es el límite inferior; UL es el límite superior; σ^2 es la varianza media; σ_B^2 es la varianza media entre sujetos; σ_W^2 es la varianza media dentro de los sujetos; CV_T es el coeficiente total de variación; y CV_W es el coeficiente de variación dentro de los sujetos.

TABLA VII

Resumen de la Estadística para los Parámetros Farmacocinéticos para el Estudio de Cladribina Obtenido por medio de Análisis No-Compartmental (n = 26)									
Parámetro Farmacocinético	Infusión IV de 3 mg			Administración Oral					
				3,0 mg			10,0 mg		
	Med. Geom.	Media $\pm$ SD	CV** (%)	Med. Geom.	Media $\pm$ SD	CV** (%)	Med. Geom.	Media $\pm$ SD	CV** (%)
T_{max} (hr)	N/A	,817 $\pm$,397	48,6	N/A	,548 $\pm$,300	54,8	N/A	,558 $\pm$,204	36,5

(continuación)

Resumen de la Estadística para los Parámetros Farmacocinéticos para el Estudio de Cladribina Obtenido por medio de Análisis No-Compartimental (n = 26)									
Parámetro Farmacocinético	Infusión IV de 3 mg			Administración Oral					
				3,0 mg			10,0 mg		
	Med. Geom.	Media $\pm$ SD	CV** (%)	Med. Geom.	Media $\pm$ SD	CV** (%)	Med. Geom.	Media $\pm$ SD	CV** (%)
T _{1/2} (hr)	N/A	6,50 $\pm$ 1,127	19,5	N/A	5,85 $\pm$ 1,118	20,2	N/A	5,60 $\pm$ 0,075	13,3
C _{max} (pg/ml)	21425	N/A	27,6	5608	N/A	49,5	21242	N/A	50,5
AUC _{inf} (hr.pg/ml)	58528	N/A	24,0	20159	N/A	35,0	76690	N/A	30,3
AUC _t (hr.pg/ml)	56396	N/A	24,0	19166	N/A	36,9	74532	N/A	30,3
**CV=SD/media para T _{max} y T _{1/2} y CV% media geométrica para C _{max} , AUC _{inf} y AUC _t .									

TABLA VIII

Relaciones de Parámetros Farmacocinéticos Orales a I.V. y Límite Inferior (LL) Correspondiente para el Intervalo de Confianza del 95% Unilateral para el Estudio de la Cladribina (n = 26)				
Parámetro Farmacocinético	Administración Oral			
	3,0 mg		10,0 mg	
	Relación*	LL	Relación*	LL
AUC _{inf}	34,5	31,7	39,1	35,9
AUC _t	34,0	31,2	39,4	36,1
*Relaciones (normalizadas a la dosis) y LL correspondientes al 95% obtenidos por medio de transformación inversa de datos transformados logarítmicamente.				

5

TABLA IX

Relaciones y Correspondientes Intervalos de Confianza del 90% Bilaterales para el Estudio de la Cladribina (n = 26)			
Parámetro Farmacocinético	10,0 mg/3,0 mg		
	Relación*	LL	UL
C _{max}	112,6	95,1	133,3
AUC _{inf}	113,3	104,2	123,3
AUC _t	115,8	106,1	126,5
*Relaciones (normalizadas a la dosis) y Correspondientes IC del 90% obtenidos por medio de transformación inversa de datos transformados logarítmicamente.			

TABLA X

Componentes de la Varianza para el Estudio de Cladribina (n = 26)			
Fuente de variación	C _{max}	AUC _{inf}	AUC _t
Entre (σ_B^2)	,0380	,0487	,0492
Con (σ_W^2)	1315	,0330	,0357
TOTAL ($\sigma_B^2 + \sigma_W^2$)	,1695	,0816	,0849
CV _T (%)	43,0	29,2	29,8
CV _W (%)	37,5	18,3	19,1
Donde los parámetros PK están ajustados a la dosis y			
$CV = \sqrt{\exp(\sigma^2) - 1}$			

Lo anterior se considera como ilustrativo solamente de los principios de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto que es una mezcla íntima amorfa de (a) un complejo de inclusión amorfo de cladribina con una ciclodextrina amorfa y (b) cladribina libre amorfa asociada con ciclodextrina amorfa como un complejo de no inclusión, en la formulación de una forma sólida de dosificación oral, para su administración en el tratamiento de síntomas de una enfermedad que responde a la cladribina, en donde la administración de cladribina se acompaña de la administración de uno o más ingredientes activos para el tratamiento de una enfermedad que responde a la cladribina.
5
2. Uso de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el complejo se encuentra saturado de cladribina.
3. Uso de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, en donde la enfermedad que responde a la cladribina se selecciona del grupo que consiste en esclerosis múltiple, artritis reumatoide y leucemia.
10
4. Uso de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde la ciclodextrina amorfa es hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, β -ciclodextrina metilada aleatoriamente, carboximetil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina.
5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde la relación en peso de cladribina con la ciclodextrina amorfa es desde aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:16.
15
6. Uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde la ciclodextrina amorfa es hidroxipropil- β -ciclodextrina.
7. Uso de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde la relación en peso de cladribina con hidroxipropil- β -ciclodextrina es aproximadamente 1:14.
8. Uso de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde la relación en peso de cladribina con hidroxipropil- β -ciclodextrina es aproximadamente 1:11.
20
9. Uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde la ciclodextrina amorfa es hidroxipropil- γ -ciclodextrina.
10. Uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde desde aproximadamente 30 a aproximadamente 40 por ciento en peso de la cladribina se encuentra en el complejo de inclusión (a), y desde aproximadamente 70 a aproximadamente 60 por ciento en peso de la cladribina se encuentra en el complejo de no inclusión (b).
25
11. Uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde la enfermedad que responde a la cladribina es la esclerosis múltiple.
12. Uso de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde uno o más ingredientes activos adicionales para el tratamiento de la esclerosis múltiple es/son seleccionado/s del grupo que consiste en interferón beta, acetato de glatiramer, natalizumab, alemtuzumab, 4-aminopiridina y amantadina.
30
13. Un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto que es una mezcla íntima amorfa de (a) un complejo de inclusión amorfo de cladribina con una ciclodextrina amorfa y (b) cladribina libre amorfa asociada con ciclodextrina amorfa como un complejo de no inclusión, para su uso en un método para el tratamiento de síntomas de una enfermedad que responde a cladribina en un sujeto que sufre de dichos síntomas, que comprende administrar por vía oral a dicho sujeto una composición farmacéutica que comprende dicho complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto formulado en una forma de dosificación oral sólida, en donde la administración de cladribina se acompaña de la administración de uno o más ingredientes activos adicionales para tratar la enfermedad que responde a la cladribina.
35
40
14. El complejo de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde la enfermedad que responde a la cladribina es esclerosis múltiple.
15. El complejo de acuerdo a la Reivindicación 14, en donde uno o más ingredientes activos para el tratamiento de la esclerosis múltiple es/son seleccionado/s a partir del grupo que consiste en interferón beta, acetato de glatiramer, natalizumab, alemtuzumab, 4-aminopiridina y amantadina.
45

