

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 741**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 38/21 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2005 E 10182632 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2275110**

54 Título: **Pauta terapéutica de Cladribina para el tratamiento de esclerosis múltiple**

30 Prioridad:

22.12.2004 US 638669 P

22.12.2004 EP 04106909

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

11.11.2013

73 Titular/es:

MERCK SERONO SA (100.0%)

Centre Industriel

1267 Coinsins, Vaud, CH

72 Inventor/es:

DE LUCA, GIAMPIERO;

YTHIER, ARNOUD;

MUNAFI, ALAIN y

LOPEZ-BRESNAHAN, MARIA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 428 741 T3

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

DESCRIPCIÓN

Pauta terapéutica de Cladribina para el tratamiento de esclerosis múltiple

Campo de la invención

5 Generalmente, la divulgación se refiere al uso de dosis múltiples de Cladribina para el tratamiento de esclerosis múltiple.

La invención se refiere al uso de dosis múltiples de Cladribina para el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída. Además, también se describe el uso de dosis múltiples de Cladribina para el tratamiento de esclerosis múltiple evolutiva secundaria incipiente.

Antecedentes de la invención

10 La esclerosis múltiple (MS) es la enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica más conocida del sistema nervioso central en humanos. Normalmente, la aparición de la enfermedad tiene lugar durante las edades de 20 a 40. Las mujeres se ven afectadas aproximadamente el doble que los hombres.

15 Con el tiempo, MS puede tener como resultado la acumulación de varias discapacidades neurológicas. Se piensa que la discapacidad clínica de MS es el resultado de lesiones inflamatorias repetidas con la consiguiente pérdida de mielina y axones, lo que conduce a la atrofia tisular.

20 MS se manifiesta con síntomas físicos (recaídas y evolución de la discapacidad), inflamación del Sistema Nervioso Central (SNC), atrofia cerebral y disfunción cognitiva. Los motivos principales de consulta incluyen carencia sensorial focal, astenia focal, problemas visuales, desequilibrios y cansancio. Pueden ocurrir la disfunción sexual y la disfunción de esfínteres. Aproximadamente la mitad de los pacientes con MS pueden experimentar disfunción cognitiva o depresión.

MS se considera actualmente una enfermedad de multi-fase y tienen lugar períodos de latencia clínica (remisiones) entre exacerbaciones. Las remisiones pueden variar en cuanto a duración y pueden durar varios años pero son, de manera infrecuente, permanentes.

25 Se han individualizado cuatro evoluciones de la enfermedad: esclerosis múltiple con remisión-recaída (RR), evolutiva secundaria (SP), evolutiva primaria (PP) y con recaídas evolutivas (PR).

Más de 80 % de los pacientes con MS inicialmente muestran una evolución RR con exacerbación clínica de los síntomas neurológicos, seguida de una recuperación que puede no ser completa (*Lublin and Reingold, Neurology, 1996, 46-907-911*).

30 Durante RRMS, la acumulación de discapacidades es el resultado de la recuperación incompleta de las recaídas. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con RRMS cambian a un estadio evolutivo, denominado SPMS, 10 años después de la aparición de la enfermedad. Durante la fase SP, el empeoramiento de la discapacidad es el resultado de la acumulación de síntomas residuales tras la exacerbación pero también de la evolución insidiosa entre exacerbaciones (*Lublin and Reingold anterior*). Un 10 % de los pacientes de MS tienen PPMS que se caracteriza por la evolución insidiosa de los síntomas desde la aparición de la enfermedad. Menos de un 5% de los
35 pacientes tienen PRMS y, con frecuencia, se considera que tienen la misma prognosis que PPMS. Se sugiere que existen diferentes mecanismos patógenos implicados en los diferentes sub-grupos de pacientes y que tienen implicaciones que varían ampliamente para la clasificación de la enfermedad (*Lassmann et al., 2001, Trends Mol. Med., 7, 115-121; Lucchinetti et al., Curr. Opin. Neurol., 2001, 14, 259-269*).

40 La aparición de MS se define por medio de la aparición de los primeros síntomas neurológicos de disfunción del SNC. Los avances en el análisis de fluidos cerebroespinales (CSF) y la formación de imágenes de resonancia magnética (MRI) han simplificado el proceso de diagnóstico y han facilitado el diagnóstico precoz (*Noseworthy et al., The New England Journal of Medicine, 2000, 343, 13, 938-952*) El Cuadro Internacional sobre Diagnóstico de MS publicó los criterios revisados para facilitar la diagnosis de MS que incluyen MRI junto con los métodos de diagnóstico clínicos y para-clínicos (*Mc Donald et al., 2001, Ann. Neurol., 50:121-127*).

45 La medicación actual para MS, que son tratamientos de modificación de la enfermedad, es decir modificación del avance de MS, modulan o suprimen el sistema inmunológico. Existen cuatro agentes inmuno-moduladores aprobados por FDA para RRMS: tres interferones beta (Betaseron®, Berlex; Avonex®, Biogen; Rebit®, Serono) y Acetato de Glatimarer (Copaxone®, Amgen). También existe un fármaco inmuno-supresor aprobado por FDA para MS que empeora, Mitoxantrone (Novantrone®, Amgen). Se usan varios agentes inmunodepresores diferentes,
50 aunque no aprobados por FDA.

Entre ellos, se ha sugerido que Cladribina, un análogo de 2-cloro-2'-desoxiadenosina (d-CdA) de análogo de purina clorado, que es útil en el tratamiento de MS (*EP 626853B1 y en el documento US 5.506.214*)

Varios estudios clínicos con Cladribina en pacientes con esclerosis múltiple han investigado el uso de Cladribina intravenosa y subcutánea en MS.

5 Se llevaron a cabo dos estudios controlados de Fase II con placebos encubiertos dobles respectivamente en el tratamiento de MS Evolutiva Crónica (*Selby et al., 1998, Can. J. Neurol. Sci., 25:295-299*) y MS de Remisión-Recaída respectivamente (*Romine et al., 1999, Proceedings of the Association of American Physicians, 111, 1, 35-44*).

En el primer ensayo, la dosis de Cladribina usada fue de 0,1 mg/kg/día durante 7 días por medio de infusión intravenosa continua. El tratamiento se repitió durante 4 meses consecutivos.

10 En el segundo ensayo clínico, la dosis de Cladribina usada fue de 0,07 mg/kg/día durante 5 días por medio de inyección subcutánea. Se repitió el tratamiento durante 6 meses consecutivos.

Además, se llevó a cabo el estudio controlado en Fase III con placebo en pacientes con esclerosis múltiple evolutiva secundaria (SP) y evolutiva primaria (PP) (*Rice et al., 2000, Neurology, 54, 5, 1145-1155*). En este estudio, ambos grupos de pacientes recibieron Cladribina por medio de inyección subcutánea a una dosis de 0,07 mg/kg/día. Se repitió el tratamiento tanto para 2 meses como para 6 meses.

15 Los estudios clínicos en Fase II proporcionaron evidencias de los efectos positivos de Cladribina en pacientes con MS en términos de puntuación en la Escala de Estado de Discapacidad Ampliada de Kutzke (EDSS), Escala de Calificación Neurológica de Scripps (SNRS) y descubrimientos en Formación de Imágenes de Resonancia Magnética (MRI) (*Beutler et al., 1996, Proc. Nat. Acad. Sci. EE.UU, 93, 1716-1720; Romine et al., 1999 anterior*). Los resultados del estudio en Fase III fueron positivos sobre la reducción significativa de las lesiones cerebrales medidas por MRI (*Rice et al., 2000, anterior*).

20

Se observaron algunos efectos adversos (AEs), tales como mayor incidencia de infecciones relacionadas con una función inmunológica afectada o mielosupresión, con las dosis más elevadas (*Selvy et al., 1998, anterior; Beutler et al., 1994, Acta hematomol, 91: 10-15*). Debido al estrecho margen de seguridad entre la dosis de eficacia y la dosis de manifestación de AEs, hasta la fecha, todos los ensayos clínicos de Cladribina en esclerosis múltiple se han llevado a cabo usando bien administración intravenosa o subcutánea.

25

Grieb et al. informaron sobre un pequeño ensayo en 11 pacientes con esclerosis múltiple con remisión-recaída (*Grieb et al., 1995, Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 43 (5-6), 323-327*) en el que se administró Cladribina por vía oral durante 6 cursos de 5 días mensualmente 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 llevó a cabo un re-tratamiento de 5 días a una dosis acumulada de 0,4-0,66 mg/kg después de un período libre de Cladribina de 3 ó 6 meses. Se dijo que los efectos secundarios observados con la pauta terapéutica anterior fueron menos graves que los observados en el estudio con pacientes que padecían esclerosis múltiple evolutiva crónica tratada por medio de infusión intravenosa de Cladribina (*Sipe et al., 1994, Lancet, 344, 9-13*) pero todavía estaban presentes. Además, se cuestionó la eficacia terapéutica de la pauta oral anterior frente a la terapia de infusión intravenosa (*Grieb et al., 1995, anterior*) y se identificó un grupo de "miembros que no respondían" (*Stelmasiak et al., 1998, Laboratory Investigations, 4(1), 4-8; Stelmasiak et al., 1998, Medical Science Monitor, 4(1), 4-8*).

30

35

Por tanto, sería deseable disponer de un tratamiento para esclerosis múltiple que comprendiera la administración oral de Cladribina que permitiese al mismo tiempo un efecto mejorado sobre lesiones de MS al tiempo que disminuya la manifestación y/o la gravedad de los episodios adversos. Además, debido a que MS es una enfermedad crónica, sería deseable disminuir la manifestación y/o la gravedad de los episodios adversos de tal modo que sean posibles los re-tratamientos. También sería deseable un beneficio sostenido del tratamiento con Cladribina entre los períodos de tratamiento.

40

Sumario de la invención

45 La invención está relacionada con el uso de Cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de: esclerosis múltiple con remisión-recaída, en la que la preparación es para administración oral como se define en las reivindicaciones. En particular, la invención está relacionada con el uso de Cladribina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída en el que son posibles los re-tratamientos.

50 Una realización descrita en la presente memoria proporciona una pauta terapéutica de dosificación mejorada de Cladribina en el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída como se define en las reivindicaciones.

Una realización adicional de la invención proporciona el uso de Cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída en la que se reducen los efectos adversos, permitiendo además el uso de Cladribina como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En una realización, la invención proporciona el uso de Cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída en el que la formulación es para administración por vía oral siguiendo las etapas que se muestran a continuación:

- 5 (i) un período de inducción que dura de 2 meses a 4 meses en el que se administra dicha formulación farmacéutica de 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 libre de Cladribina que dura de 8 meses a 10 meses, en el que no se administra Cladribina;
- 10 (iii) un período de mantenimiento que dura de 2 meses a 4 meses en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);
- (iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina.

En otra realización, la invención proporciona una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída, que comprende la administración oral de Cladribina o una de sus formulaciones en un paciente que lo necesita siguiendo las etapas secuenciales que se muestran a continuación:

- 15 (i) un período de inducción que dura de 2 meses a 4 meses 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 libre de Cladribina que dura de 8 meses a 10 meses en el que no se administra Cladribina;
- 20 (iii) un período de mantenimiento que dura de 2 meses a 4 meses, en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);
- (iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

- 25 La "dosis total" o "dosis acumulada" se refiere a la dosis total de Cladribina administrada durante el tratamiento, es decir, la dosis alcanzada al final del tratamiento que se calcula por medio de adición de la dosis diaria. Por ejemplo, la dosis total de Cladribina que corresponde a un tratamiento de 0,7 mg/kg de Cladribina al día durante 5 días es de 3,5 mg/kg o la dosis total de Cladribina que corresponde al tratamiento de 0,35 mg/kg de Cladribina al día durante 5 días es de 1,7 mg/kg.
- 30 La "dosis eficaz total" o la "dosis eficaz acumulada" se refiere a la dosis biodisponible de Cladribina después de un período concreto de administración, es decir, la dosis biodisponible alcanzada al final del tratamiento que se calcula añadiendo las dosis diarias reducidas por medio del coeficiente de biodisponibilidad. Por ejemplo, la dosis eficaz total de Cladribina que corresponde a un tratamiento de 0,7 mg/kg de Cladribina al día durante 5 días en el que la biodisponibilidad de Cladribina es de aproximadamente un 40 % es 1,4 mg/kg o la dosis eficaz total de Cladribina que corresponde a un tratamiento de 0,35 mg/kg de Cladribina al día durante 5 días en el que la biodisponibilidad de Cladribina es de aproximadamente un 40 % es de 0,7 mg/kg.
- 35 Normalmente, la biodisponibilidad de Cladribina o de una formulación de Cladribina usada en el contexto descrito en la presente memoria es de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 90 %, preferentemente de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 60 %, tal como aproximadamente un 50 %.
- 40 Un "mes" se refiere a un período de tiempo de 28, 29 30 ó 31 días.
- "Tratamiento" comprende la sucesión secuencial de un "tratamiento de inducción" y al menos un "tratamiento de mantenimiento". Normalmente, un tratamiento como se describe en la presente memoria comprende un "tratamiento de inducción" y aproximadamente uno o dos o tres tratamientos de mantenimiento. Normalmente, el tratamiento de acuerdo con la invención es de 2 años (24 meses) o 3 años (36 meses) o 4 años (48 meses).
- 45 Un "tratamiento de inducción" consiste en la sucesión secuencial de (i) un período de inducción en el que se administra por vía oral Cladribina o la preparación farmacéutica de Cladribina que se ha descrito en la presente memoria y (ii) un período libre de Cladribina. Un período de inducción dura hasta 4 meses o hasta 3 meses o hasta 2 meses. Por ejemplo, un período de inducción durante de 2 meses a 4 meses. Un período de inducción consiste en la administración oral de Cladribina o una de sus preparaciones farmacéuticas durante 1 a 7 días al mes.
- 50 Un "período libre de Cladribina" es un período en el que no se administra Cladribina al paciente. Durante el período libre de Cladribina, el paciente puede encontrarse libre de cualquier administración o se puede administrar una dosis

con una píldora-placebo u otro fármaco de excepción. Un período libre de Cladribina dura hasta 10 meses o hasta 9 meses o hasta 8 meses. Por ejemplo, un período libre de Cladribina dura de 8 meses hasta 10 meses, normalmente al menos 8 meses.

5 Un "período de mantenimiento" consiste en la sucesión secuencial de (i) un período de mantenimiento en el que se administra por vía oral Cladribina o la preparación farmacéutica de Cladribina como se ha descrito en la presente memoria a una dosis más baja que la dosis de Cladribina que se administra por vía oral durante el tratamiento de inducción y (ii) un período libre de Cladribina. Un período de mantenimiento dura hasta 4 meses, o hasta 3 meses o hasta 2 meses, preferentemente hasta 2 meses. Por ejemplo, un período de mantenimiento dura de 2 a 4 meses, preferentemente 2 meses. Un período de mantenimiento consiste en la administración oral de Cladribina o una de sus preparaciones farmacéuticas durante 1 a 7 días al mes.

En el contexto descrito en la presente memoria, se puede apreciar el efecto beneficioso, incluyendo una atenuación, reducción, disminución o aminoración del desarrollo patológico tras la aparición del enfermedad, después de uno o más "tratamientos", después de un "tratamiento de inducción", después de un "tratamiento de mantenimiento" o durante un período libre de Cladribina.

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

La dosis administrada, en forma de dosis individuales o múltiples, a un individuo variará dependiendo de una variedad de factores, incluyendo propiedades farmacocinéticas, condiciones del paciente y características (sexo, edad, peso, estado de salud, complexión), alcance de los síntomas, tratamientos concurrentes, frecuencia del tratamiento y efecto deseado.

Los pacientes que padecen MS se pueden definir por ejemplo como que tienen MS definitiva desde el punto de vista clínico o desde el punto de vista de laboratorio, de acuerdo con el criterio de Schumacher o Poser (*Shumacher et al., 1965, Ann. NY Acad. Sci. 1965; 122-:552-568; Poser et al., 1983, Ann. Neurol. 13(3): 227-31*).

25 Las "recaídas" implican problemas neurológicos que ocurren durante un período corto, normalmente días pero en ocasiones tan cortos como horas o incluso minutos. De la manera más frecuente, estos ataques implican problemas motores, visuales o de coordinación en las fases incipientes de la enfermedad. Posteriormente, se pueden observar problemas vesicales, intestinales, sexuales y cognitivos. En ocasiones, la aparición del ataque tiene lugar durante varias semanas. La recaída de MS típica implica un período de empeoramiento, con el desarrollo de carencias neurológicas, posteriormente un período de latencia, en el que el paciente no mejora pero tampoco empeora, seguido de un período de recuperación. Normalmente, la recuperación comienza a las pocas semanas.

La "eficacia" de un tratamiento, como se define en la presente memoria, se puede medir en base a los cambios en la evolución de la enfermedad en respuesta a un uso de acuerdo con la invención. Por ejemplo, se puede medir un tratamiento de la eficacia de MS por medio de la frecuencia de las recaídas en RRMS y la presencia o ausencia de nuevas lesiones en el SNC tal y como se detecta usando métodos tales 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 o la reducción y/o supresión de lesiones mejoradas con gadolinio de MRI T₁ (que se piensa que representa áreas de inflamación activa) proporciona una eficacia primaria variable.

40 Las variables de eficacia secundarias incluyen volumen de lesión cerebral mejorada de MRI T₁, número de lesiones mejoradas de MRI T₁, volumen de lesiones de MRI T₂ (que se piensa que representan un peligro total de la enfermedad, es decir la desmielinización, gliosis, inflamación y pérdida de axones), volumen de lesiones hipotensas mejoradas MRI T₁ (que se piensa que representan principalmente desmielinización y pérdida de axones), evolución con el tiempo de MS, frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y tiempo transcurrido hasta la exacerbación, puntuación en la Escala de Estado de Discapacidad Ampliada y puntuación en la Escala de Calificación Neurológica de Scripps (SNRS) (*Sipe et al, 1984, Neurology, 34, 1368-1372*). *Mattson, 2002, Eper Rev. Neurotherapeutics, 319-328* describe modos de diagnosis incipiente y segura de esclerosis múltiple y la evolución siguiente de la enfermedad.

Por ejemplo, se puede medir el grado de discapacidad de los pacientes de MS por medio de la puntuación de las Escala de Estado de Discapacidad Ampliada de Kurtzke (EDSS) (*Kurtzke, 1983, Neurology, 33, 1444-1452*). Normalmente, una disminución en la puntuación EDSS corresponde a una mejora de la enfermedad y por el contrario, un aumento de la puntuación EDSS corresponde a un empeoramiento de la enfermedad.

Cladribina (2-CdA)

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

Se puede formular Cladribina en cualquier preparación farmacéutica apropiada para administración oral. Formulaciones orales representativas de 2-CdA se describen en los documentos WO 96/19230; WO 96/19229; US

6.194.395; US 5.506.214; WO 2004/087100; WO 2004/087101. Ejemplos de ingredientes para formulaciones orales se proporcionan a continuación.

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

La administración oral de Cladribina puede ser en cápsulas, comprimidos, suspensión oral o forma de jarabe. Los comprimidos o cápsulas pueden contener de aproximadamente 3 a 500 mg de Cladribina. Preferentemente, pueden contener de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 mg de Cladribina, más preferentemente aproximadamente 3, aproximadamente 5 o aproximadamente 10 mg de Cladribina. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina y pueden contener, además de Cladribina en la cantidad indicada anteriormente, una pequeña cantidad, por ejemplo menos de 5 % en peso, de estearato de magnesio u otro excipiente. Los comprimidos pueden contener la cantidad anterior del compuesto y un aglutinante, que puede ser una disolución gelatinosa, una pasta de almidón en agua, poli(alcohol vinílico) en agua, etc., con un revestimiento típico de azúcar.

Composiciones

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden además comprender uno o más ingrediente(s) adicional(es) aceptable(s) farmacéuticamente, tales como alumbre, estabilizadores, agentes antimicrobianos, tampones, agentes colorantes, agentes aromatizantes y adyuvantes.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden estar en forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional. Por ejemplo, los comprimidos y las cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales que incluyen agentes aglutinantes, sustancias de relleno, lubricantes, desintegrantes y agentes humectantes. Los agentes aglutinantes incluyen jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón y polivinilpirrolidona. Las sustancias de relleno incluyen lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio y sorbitol. Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y sílice. Los desintegrantes incluyen almidón de patata y glicolato de almidón de sodio. Los agentes humectantes incluyen lauril sulfato de sodio. Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones descritas en la presente memoria también pueden ser formulaciones líquidas que incluyen suspensiones acuosas u oleosas, disoluciones, emulsiones, jarabes y elixires. Las composiciones también se pueden formular en forma de producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo apropiado para su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos que incluyen agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes. El agente de suspensión incluye jarabe de sorbitol, metil celulosa, glucosa/jarabe de azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas. Los agentes emulsionantes incluyen lecitina, monooleato de sorbitán y acacia. Vehículos no acuosos incluyen aceites comestibles, aceite de almendra, aceite de coco sometido a separación, ésteres oleosos, propilenglicol y alcohol etílico. Conservantes incluyen p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico.

Combinación

Se puede administrar Cladribina sola o en combinación con IFN-beta, profiláctica o terapéuticamente, a un individuo antes, simultánea o secuencialmente con otras pautas terapéuticas o agentes (por ejemplo, pautas terapéuticas de fármacos múltiples), en una cantidad terapéuticamente eficaz, especialmente agentes terapéuticos para el tratamiento de esclerosis múltiple. Los agentes activos que se pueden administrar simultáneamente con otros agentes terapéuticos se pueden administrar en las mismas composiciones o en composiciones diferentes y por la misma ruta de administración o por rutas de administración diferentes.

En una realización, cuando se administra Cladribina en combinación con IFN-beta, IFN-beta se administra durante el período libre de Cladribina.

En otra realización, cuando se administra Cladribina en combinación con IFN-beta, INF-beta de administra después del "tratamiento" de acuerdo con la invención.

Se pretende que la expresión "interferón-beta (IFN-β)", según se usa en la presente memoria, incluya un interferón de fibroblasto, en particular de origen humano, obtenido por medio de aislamiento a partir de los fluidos biológicos u obtenido por medio de técnicas de ADN recombinante a partir de células hospedadoras procariotas o eucariotas, así como también sus sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos.

IFN-β apropiado de acuerdo con la presente invención se encuentra disponible comercialmente por ejemplo como Rebif® (Serono), Avonex® (Biogen) o Betaferon® (Schering). También se prefiere el uso de interferones de origen humano de acuerdo con la presente invención. Se pretende que el término interferón, según se usa en la presente memoria, englobe sus sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos.

5 Rebif® (interferón-β humano recombinante) es el último desarrollo en la terapia de interferones para esclerosis múltiple (MS) y representa un avance importante en el tratamiento. Rebif® es un interferón (IFN)-beta 1a, producido a partir de líneas celulares de mamíferos. 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 con remisión-recaída (RRMS). El interferón beta-1a puede tener un efecto positivo en la evolución a largo plazo de MS, reduciendo el número y la gravedad de las recaídas y reduciendo el peligro de la enfermedad y la actividad de la enfermedad medidos por medio de MRI.

La dosificación de IFN-β en el tratamiento de MS con remisión-recaída de acuerdo con la invención depende del tipo de IFN-β usado.

10 De acuerdo con la presente invención, en la que IFN es IFN-β1b recombinante producido en E. Coli, disponible comercialmente con la marca registrada Betaseron®, preferentemente se puede administrar por vía sub-cutánea cada dos días a una dosificación de aproximadamente 250 a 300 μg o de 8 MIU a 9,6 MIU por persona.

15 De acuerdo con la presente invención, en la que IFN es IFN-β1a recombinante, producido en células de Ovario de Hamster Chino (células CHO), disponible comercialmente con la marca registrada Avonex®, preferentemente se puede administrar por vía intra-muscular una vez a la semana a una dosificación de aproximadamente 30 μg a 33 μg o de 6 MIU a 6,6 MIU por persona.

20 De acuerdo con la presente invención, cuando IFN es IFN-β1a recombinante, producido a partir de células de Ovario de Hamster Chino (células CHO), disponible comercialmente con la marca registrada Rebif®, preferentemente se puede administrar por vía sub-cutánea tres veces a la semana (TIW) a una dosificación de 22 a 44 μg o de 6 MIU a 12 MIU por persona.

Pacientes

Los pacientes que se describen en la presente memoria son pacientes que padecen esclerosis múltiple, preferentemente RRMS o SPMS incipiente.

25 En una realización descrita en la presente memoria, los pacientes están seleccionados entre hombres o mujeres entre 18 y 55 años.

En otra realización descrita en la presente memoria, los pacientes tienen al menos una recaída en los 12 meses antes del tratamiento.

Uso de acuerdo con la invención

30 En una realización, se describe en la presente memoria un uso de Cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída en el que la formación se administra por vía oral siguiendo las etapas que se muestran a continuación:

(i) un período de inducción que dura de 2 meses a 4 meses en el que se administra dicha formulación farmacéutica de 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;

35 (ii) un período libre de Cladribina que dura de 8 meses a 10 meses, en el que no se administra Cladribina;

(iii) un período de mantenimiento que dura de 2 meses a 4 meses en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);

(iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina.

40 En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que el período de inducción dura de 2 meses hasta 4 meses o hasta 3 meses o 2 meses.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que el período de inducción dura 2 meses.

45 En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que el período de inducción dura de 2 meses a 4 meses.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 3,5 mg/kg.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que el período libre de Cladribina dura de 8 meses a 10 meses, o hasta 9 meses o hasta 8 meses.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que el período libre de Cladribina (ii) dura 8 meses.

- 5 En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que el período libre de Cladribina (ii) dura de al menos 8 meses hasta 10 meses.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que el período libre de Cladribina (ii) dura de 8 meses hasta 10 meses.

- 10 En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que el período libre de Cladribina (iv) dura hasta 10 meses.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que el periodo libre de Cladribina (iv) dura al menos 8 meses.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que los períodos libres de Cladribina (ii) y/o (iv) duran entre 8 y 10 meses.

- 15 En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que se administra una píldora-placebo durante el período libre de Cladribina.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que el período libre de Cladribina está libre de cualquier administración.

- 20 En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que el período de mantenimiento dura desde 2 meses hasta 4 meses o hasta 3 meses o hasta 2 meses, preferentemente 2 meses.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento (ii) es de aproximadamente 1,7 mg/kg.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que las etapas (iii) a (iv) se repiten al menos una o dos veces.

- 25 En una realización preferida, se describe un uso de Cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis con remisión-recaída, en el que la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales siguientes:

- 30 (i) un período de inducción en el que se administra dicha formulación farmacéutica de 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 libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina;

(iii) un período de mantenimiento en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg.

- 35 (iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina;

en el que el período de inducción dura de 2 meses hasta 4 meses, o hasta 3 meses o hasta 2 meses; el periodo libre de Cladribina (ii) dura de 8 meses hasta 10 meses, o hasta 9 meses u 8 meses; el período de mantenimiento (iii) dura 2 meses; el período libre de Cladribina (iv) dura 10 meses y las etapas (iii) a (iv) se llevan a cabo de forma repetida una, dos o tres veces.

- 40 Se describe un uso de Cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída, en el que la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que se muestra a continuación:

- 45 (i) un período de inducción en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis eficaz total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 0,7 mg/kg a aproximadamente 1,4 mg/kg;

(ii) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina;

(iii) un período de mantenimiento en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis eficaz total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento (iii) es menor que la dosis eficaz total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);.

(iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina.

Se describe un uso de Cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída, en el que la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que se muestra a continuación:

5 (i) un período de inducción en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis eficaz total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 0,7 mg/kg a aproximadamente 1,4 mg/kg;

(ii) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina;

10 (iii) un período de mantenimiento en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis eficaz total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis eficaz total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);.

(iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina,

15 en el que el período de inducción dura hasta 4 meses, o hasta 3 meses o hasta 2 meses; el período libre de Cladribina (ii) dura hasta 10 meses, o hasta 9 meses o hasta 8 meses; el período de mantenimiento (iii) dura hasta 2 meses; el período libre de Cladribina (ii) dura hasta 10 meses; la dosis eficaz total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 0,7 mg/kg y las etapas (iii) a (iv) se llevan a cabo de forma repetida una, dos o tres veces.

20 En una realización preferida, se describe Cladribina en la presente memoria para su uso como medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída en el que el medicamento se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que se muestran a continuación:

(i) un período de inducción en el que se administra dicha formulación farmacéutica de 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 libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina;

25 (iii) un período de mantenimiento en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de 1,7 mg/kg;

(iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina,

30 en el que el período de inducción dura de 2 meses hasta 4 meses, o hasta 3 meses o hasta 2 meses; el período libre de Cladribina (ii) dura de 8 meses hasta 10 meses, o hasta 9 meses u 8 meses; el período de mantenimiento (iii) dura 2 meses; el período libre de Cladribina (iv) dura 10 meses; y las etapas (iii) a (iv) se llevan a cabo de forma repetida una, dos o tres veces.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral a una dosis diaria de 3 a 30 mg de Cladribina, preferentemente de 5 a 20 mg de Cladribina, del modo más preferido de 10 mg de Cladribina.

35 En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en la que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 3,5 mg/kg y la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg.

40 Se describe un uso en la presente memoria en el que la dosis eficaz total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,4 mg/kg y la dosis eficaz total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 0,7 mg/kg.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral una vez al día durante el período de inducción.

45 En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral varias veces al día, se administra una vez al día durante el período de inducción, preferentemente dos veces o tres veces al día, más preferentemente dos veces al día.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en la que la formulación farmacéutica se administra por vía oral de 1 a 7 días al mes, preferentemente de 5 a 7 días al mes, durante el período de inducción.

50 En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral aproximadamente de 0,02 días/kg a aproximadamente 0,08 días/kg al mes durante el período de inducción.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que la administración farmacéutica se administra de aproximadamente 0,02 días/kg a aproximadamente 0,08 días/kg al mes durante el período de mantenimiento.

5 En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 10 mg de Cladribina desde el día 1 hasta el día 2, cada mes durante el período de inducción.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral a una dosis diaria de 10 mg de Cladribina desde el día 1 hasta el día 3, cada mes, durante el período de inducción.

10 En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral a una dosis diaria de 10 mg de Cladribina desde el día 1 hasta el día 4, cada mes, durante el período de inducción.

15 En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral a una dosis diaria de 10 mg de Cladribina desde el día 1 hasta el día 5, cada mes, durante el período de inducción.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral a una dosis diaria de 10 mg de Cladribina desde el día 1 hasta el día 6, cada mes, durante el período de inducción.

20 En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral a una dosis diaria de 10 mg de Cladribina desde el día 1 hasta el día 3, cada mes, durante el período de inducción, y en el que la formulación farmacéutica es una formulación farmacéutica que se describe en el documento WO 2004/087101 o en el documento WO 2004/087100.

En otra realización, se describe un uso en la presente memoria en el que la formulación farmacéutica se administra en combinación con interferón-beta.

25 Se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída en la presente memoria, en la que la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que se muestran a continuación:

30 (i) un período de inducción en el que se administra la formulación farmacéutica de 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 3,5 mg/kg;

(ii) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina;

(iii) un período de mantenimiento en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);

35 (iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina.

Se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída en la presente memoria, en la que la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que se muestran a continuación:

40 (i) un período de inducción en el que se administra la formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis eficaz total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 0,7 mg/kg a aproximadamente 1,4 mg/kg;

(ii) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina;

45 (iii) un período de mantenimiento en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis eficaz total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis eficaz total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);

(iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina.

Se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en la presente memoria, en la que se repiten las etapas (iii) a (iv) al menos una o dos veces.

Se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída en la presente memoria, en la que la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que se muestran a continuación:

- 5 (i) un período de inducción en el que se administra la formulación farmacéutica de 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 libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina;
- 10 (iii) un período de mantenimiento en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);
- (iv) y opcionalmente, un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina.

Se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en la presente memoria, en el que el período de inducción dura hasta 4 meses, o hasta 3 meses o hasta 2 meses.

- 15 Se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en la presente memoria en la que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg.

Se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en la presente memoria en la que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 3,5 mg/kg.

Se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en la presente memoria en la que la dosis eficaz de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,4 mg/kg.

- 20 Se describe una formulación farmacéutica de Cladribina en la presente memoria, en la que el período libre de Cladribina dura hasta 10 meses, o hasta 9 meses, o hasta 8 meses.

Se describe una formulación farmacéutica de Cladribina en la presente memoria en la que el período de mantenimiento dura hasta 4 meses, o hasta 3 meses o hasta 2 meses.

- 25 En otra realización preferida, se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en la presente memoria en la que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg.

Se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en la presente memoria en la que la dosis eficaz total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 0,7 mg/kg.

- 30 En otra realización preferida, se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en la presente memoria en la que el período de mantenimiento viene seguido por un período libre de Cladribina.

En otra realización adicional, se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en la presente memoria en la que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 3,5 mg/kg y la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg.

- 35 Se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en la presente memoria en la que la dosis eficaz total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,4 mg/kg y la dosis eficaz total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 0,7 mg/kg.

En otra realización, se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en la presente memoria en la que se administra Cladribina por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 mg.

- 40 En otra realización adicional, se describe una formulación farmacéutica de Cladribina en la presente memoria en la que se administra Cladribina por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 10 mg.

En otra realización adicional, se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en la presente memoria en la que se administra Cladribina por vía oral de 1 a 7 días al mes durante el período de inducción.

- 45 En otra realización, se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en la presente memoria en la que las etapas (iii) a (iv) se repiten al menos una o dos veces.

En otra realización adicional, se describe una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en la presente memoria en la que se administra Cladribina en combinación con interferón-beta.

Ejemplos

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones siguientes:

5 kg (kilogramo), µg (microgramo), mg (miligramo), AEs (efectos adversos), SCN (sistema nervioso central), CSF (fluido cerebroespinal), EDSS (Escala de Estado de Discapacidad Ampliada), SNRS (Escala de Calificación Neurológica de Scripps), IFN (interferón), i.v. (intra-venosa), MIU (unidades internacionales de millón), MS (esclerosis múltiple), MRI (formación de imágenes de resonancia magnética), p.o. (por os), PPMS (esclerosis múltiple evolutiva primaria), PRMS (esclerosis múltiple evolutiva secundaria), s.c. (subcutánea), TIW (tres veces a la semana), 2-CdA (2-cloro-2'-desoxiadenosina o Cladribina), UI (unidad internacional).

10 Se pueden evaluar la eficacia y la seguridad de la administración oral de Cladribina, al final la administración de multi-dosis, de acuerdo con la invención por ejemplo siguiendo el protocolo que se muestra continuación:

Ejemplo 1: Cladribina oral en el tratamiento de formas de recaída de MS

Se llevó a cabo un estudio de sesenta pacientes con formas de recaída de esclerosis múltiple verificada clínicamente. En primer lugar se examina cada paciente para comprobar la función hepática, renal y ósea normales con el fin de establecer valores de línea base.

15 Se seleccionan los pacientes entre varones y mujeres, entre 18 y 55 años, que tuviesen una o más recaídas en los 12 meses anteriores. Los pacientes mujeres son mujeres no embarazadas.

Se asigna de forma aleatoria a los pacientes uno de los grupos de tratamiento listados en la Tabla 1 siguiente:

Tabla 1:

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

20 Cada uno de los pacientes de los Grupos 2 y 3 recibe 3 mg ó 10 mg de 2-CdA (1, 2, ó 3 administración(es) al día dependiendo del peso del paciente), combinados con una formulación de ciclodextrina como se describe en el documento WO 2004/087101, Ejemplo 3. Las composiciones de las formulaciones de Cladribina en comprimidos de 3 mg o 10 mg de 2-CdA que contienen hidroxipropil-beta-ciclodextrina se listan en la Tabla 2 siguiente:

Tabla 2:

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

25 * Cladribina forma complejos y se liofiliza con 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina como proceso separado como se describe en el documento WO 2004/087101.

Los ejemplos de los esquemas de administración para el período de inducción dependiendo del peso del paciente se proporcionan a continuación en las Tablas 3 y 4 para las dosis diana de 1,75 mg/kg y 3,5 mg/kg, respectivamente. Para el período de mantenimiento, se aplica el ejemplo de esquema de administración de la Tabla 3.

30

Tabla 3:

Intervalos de peso de paciente (kg)			Dosis diana total (kg) equivalente a 1,75 mg/kg		Número de píldoras (10 mg)/ período de inducción		
Min	Intervalo 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:

Intervalos de peso de paciente (kg)			Dosis diana total (kg) equivalente a 3,5 mg/kg		Número de píldoras (10 mg)/ período de inducción				
Min	Intervalo 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

En el Grupo 1 los pacientes reciben un placebo (disolución salina) durante 4 meses seguido de 8 meses sin tratamiento.

5 En el Grupo 2, los pacientes reciben una administración oral diaria de Cladribina durante aproximadamente 5 días al mes durante 2 meses (período de inducción) de formulación de ciclodextrina 2-CdA de manera que la dosis eficaz total administrada al final de los primeros dos meses se acerca a aproximadamente 0,7 mg/kg (dosis total de aproximadamente 1,75 mg/kg para una biodisponibilidad de aproximadamente 40 %); seguido de administración de placebo durante 2 meses; seguido de 8 meses sin tratamiento.

10 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 ciclodextrina 2-CdA de manera que la dosis eficaz total administrada al final de los primeros 4 meses se acerca a aproximadamente 1,4 mg/kg (dosis total de aproximadamente 3,5 mg/kg para una biodisponibilidad de aproximadamente 40 %); seguido de 8 meses sin tratamiento.

15 Comenzando en el mes 13, los 3 grupos reciben re-tratamiento con formulación de ciclodextrina de Cladribina durante aproximadamente 5 días al mes durante 2 meses (período de mantenimiento) con la dosis baja (de manera que la dosis eficaz total administrada al final de los primeros 2 meses se acerca a aproximadamente 0,7 mg/kg) seguido de 10 meses sin tratamiento.

20 Finalmente, comenzando en el mes 25, todos los grupos de pacientes reciben re-tratamiento con formulación de ciclodextrina de Cladribina durante aproximadamente 5 días al mes durante 2 meses (período de mantenimiento) con una dosis baja (de manera que la dosis eficaz total administrada al final de los 2 primeros meses se acerca a aproximadamente 0,7 mg/kg) seguido de 10 meses más sin tratamiento.

25 Se controlan los pacientes para determinar si existe cualquier evolución o mejora de las lesiones cerebrales asociadas a evolución de MS a través de exploraciones de MRI y examen neurológico como se describe en *Miller et al, 1996, anterior; Evans et al., 1997, anterior; Sipe et al, 1984, anterior; y Mattson, 2002, anterior*. Todos los pacientes tienen una línea base y un estudio de MRI (cerebro o médula espinal, de acuerdo con la localización de las lesiones) en el mes 12.

Se controlaron la evolución de la discapacidad del paciente y el tiempo hasta la primera recaída así como también la proporción de pacientes libres de recaídas a los 24 meses.

Se controlan los marcadores de linfocitos y las cuentas de monocito en los pacientes.

30 Los pacientes de los Grupos 2 y 3 tienen una disminución de las lesiones cerebrales.

Los datos muestran que la pauta terapéutica 2-CdA que consiste en la sucesión de un tratamiento de inducción y de tratamientos de mantenimiento es eficiente a la hora de disminuir las lesiones cerebrales y no se observa ningún efecto adverso grave.

Además, la divulgación se refiere a los siguientes puntos:

35 1. Uso de Cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple en el que la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que se muestran a continuación:

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

- (ii) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina;
- (iii) un período de mantenimiento en el que se administra la formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);
- 5 (iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina.
2. Uso de acuerdo con el punto 1 en el que el período de inducción dura hasta 4 meses, o hasta 3 meses o hasta 2 meses.
3. Uso de acuerdo con los puntos 1 ó 2, en el que el período de inducción dura hasta 2 meses.
4. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores en el que el período de inducción dura hasta 4 meses.
- 10 5. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de 1,7 mg/kg.
6. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de 3,5 mg/kg.
- 15 7. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores en el que el período libre de Cladribina dura hasta 10 meses, o hasta 9 meses o hasta 8 meses.
8. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores en el que el período libre de Cladribina (iv) dura hasta 10 meses.
9. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores en el que el período de mantenimiento dura hasta 4 meses, o hasta 3 meses o hasta 2 meses.
- 20 10. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de 1,7 mg/kg.
11. Uso de acuerdo con el punto 1 en el que la formulación se administra por vía oral siguiente las etapas secuenciales que se muestran a continuación:
- 25 (i) un período de inducción en el que se administra una formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de 1,7 mg/kg a 3,5 mg/kg;
- (ii) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina;
- (iii) un período de mantenimiento en el que se administra la formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);
- 30 (iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina;
- en el que el período de inducción dura hasta 4 meses, o hasta 3 meses o hasta 2 meses; el período libre de Cladribina (ii) dura hasta 10 meses, o hasta 8 meses o hasta 10 meses; el período de mantenimiento (iii) dura hasta 2 meses; el período libre de Cladribina (iv) dura hasta 10 meses; la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de 1,7 mg/kg y las etapas (iii) a (iv) se llevan a cabo de forma repetida una, dos o tres veces.
- 35 12. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de 3,5 mg/kg y la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de 1,7 mg/kg.
- 40 13. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral a una dosis diaria de Cladribina de 3 a 30 mg de Cladribina.
14. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral a una dosis diaria de Cladribina de 10 mg de Cladribina.
15. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral de 1 a 7 días al mes durante el período de inducción.
- 45 16. Uso de acuerdo con los puntos anteriores en el que las etapas (iii) a (iv) se repiten al menos una o dos veces.
17. Uso de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores en el que la formulación farmacéutica se administra en combinación con interferón-beta.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída en la que la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que se muestran a continuación:

- 5 (i) un período de inducción que dura de 2 meses a 4 meses, en el que se administra dicha formulación farmacéutica de 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 libre de Cladribina que dura de 8 meses a 10 meses, en el que no se administra Cladribina;
- 10 (iii) un período de mantenimiento que dura de 2 meses a 4 meses, en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);
- (iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina.

2. Uso de Cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída en el que la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que se muestran a continuación:

- 15 (i) un período de inducción que dura de 2 meses a 4 meses, en el que se administra dicha formulación farmacéutica de 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 libre de Cladribina que dura de 8 meses a 10 meses, en el que no se administra Cladribina;
- 20 (iii) un período de mantenimiento que dura de 2 meses a 4 meses, en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);
- (iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina.

3. Una formulación farmacéutica de Cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída en la que la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que se muestran a continuación:

- 25 (i) un período de inducción que dura de 2 meses a 4 meses, en el que se administra dicha formulación farmacéutica de 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;
- 30 (ii) un período libre de Cladribina que dura de 8 meses a 10 meses, en el que no se administra Cladribina;
- (iii) un período de mantenimiento que dura de 2 meses a 4 meses, en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg;
- (iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina.

4. Uso de Cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple con remisión-recaída en el que la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que se muestran a continuación:

- 35 (i) un período de inducción que dura de 2 meses a 4 meses, en el que se administra dicha formulación farmacéutica de 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;
- 40 (ii) un período libre de Cladribina que dura de 8 meses a 10 meses, en el que no se administra Cladribina;
- (iii) un período de mantenimiento que dura de 2 meses a 4 meses, en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina y en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg;
- 45 (iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina.

5. La formulación farmacéutica de Cladribina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3 o el uso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 4 en el que el período de inducción dura hasta 4 meses, o hasta 2 meses.

6. La formulación farmacéutica de Cladribina para su uso o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg.
- 5 7. La formulación farmacéutica de Cladribina para su uso o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 3,5 mg/kg.
8. La formulación farmacéutica de Cladribina para su uso o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el período libre de Cladribina dura hasta 10 meses.
- 10 9. La formulación farmacéutica de Cladribina para su uso o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el período de mantenimiento dura hasta 2 meses.
10. La formulación farmacéutica de Cladribina para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 o el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que se muestran a continuación:
- 15 (i) un período de inducción en el que se administra dicha formulación farmacéutica de 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 libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina;
- (iii) un período de mantenimiento en el que se administra dicha formulación farmacéutica de Cladribina;
- (iv) un período libre de Cladribina en el que no se administra Cladribina;
- 20 en el que el período de mantenimiento (iii) dura 2 meses; el período libre de Cladribina (iv) dura 10 meses; la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg y las etapas (iii) a (iv) se llevan a cabo de forma repetida una, dos o tres veces.
11. La formulación farmacéutica de Cladribina para su uso o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 3,5 mg/kg y la dosis total de Cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg.
- 25 12. La formulación farmacéutica de Cladribina para su uso o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral a una dosis diaria de Cladribina de 3 a 30 mg de Cladribina.
- 30 13. La formulación farmacéutica de Cladribina para su uso o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral a una dosis diaria de Cladribina de 10 mg de Cladribina.
14. La formulación farmacéutica de Cladribina para su uso o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la formulación farmacéutica se administra por vía oral de 1 a 7 días al mes durante el período de inducción.
- 35 15. La formulación farmacéutica de Cladribina para su uso o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que las etapas (iii) a (iv) se repiten al menos una o dos veces.
16. La formulación farmacéutica de Cladribina para su uso o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que se administra la formulación farmacéutica en combinación con interferón-beta.

40