

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 113**

51 Int. Cl.:

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2005 E 05762145 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 1778239**

54 Título: **Agonistas del receptor de adenosina A3 para el tratamiento de trastornos del ojo seco, incluido el síndrome de Sjogren**

30 Prioridad:

28.07.2004 US 591628 P

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

29.11.2013

73 Titular/es:

**CAN-FITE BIOPHARMA LTD. (100.0%)
10 BAREKET STREET
49170 PETACH TIKVA, IL**

72 Inventor/es:

**FISHMAN, PNINA;
LORBER, ILANA;
COHN, ILAN y
REITBLAT, TATIANA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 432 113 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

Agonistas del receptor de adenosina A3 para el tratamiento de trastornos del ojo seco, incluido el síndrome de Sjogren

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos para usar en el tratamiento del síndrome de Sjogren.

Antecedentes de la invención

10 La película lagrimal preocular juega un papel esencial en el mantenimiento de la integridad de la córnea, la protección contra ataques microbianos y la conservación de agudeza visual. Estas funciones, a su vez, dependen fundamentalmente de la estabilidad, tonicidad y/o composición de la estructura de la película lagrimal, que incluye una base de mucina subyacente, un componente acuoso sustancial medio y una capa de lípidos de cubierta. La alteración, la deficiencia o la ausencia de la película lagrimal pueden provocar una desecación no tratable del epitelio de la córnea, ulceración y perforación de la córnea, un aumento de la incidencia de enfermedades infecciosas y, en último lugar, insuficiencia visual grave y ceguera. En todo el mundo incontables individuos padecen de disfunciones de la película lagrimal que se diagnostican de forma colectiva como queratoconjuntivitis seca (KCS) o, simplemente, ojo seco. Con diferencia, la mayor causa individual de KCS en el mundo, excluidos los países en los que la tracoma sigue siendo epidémica, es el síndrome de Sjogren.

15 El síndrome de Sjogren es un trastorno autoinmunitario en el que células inmunitarias atacan y destruyen las glándulas que producen lágrimas y saliva. El síndrome de Sjogren está también asociado con lupus, esclerodermia, polimiositis y trastornos reumáticos tales como artritis reumatoide. El síndrome de Sjogren consecuencia de una afección reumática se clasifica como síndrome de Sjogren secundario. Los síntomas característicos del trastorno son boca seca y ojos secos. Además, el síndrome de Sjogren puede causar sequedad de la piel, la nariz y la vagina y puede afectar a otros órganos corporales, incluidos los riñones, los vasos sanguíneos, los pulmones, el hígado, el páncreas y el cerebro. Los síntomas clínicos oftalmológicos del síndrome de Sjogren son, por ejemplo, sensación de cuerpo extraño, ardor y picor.

20 No existe una cura conocida para el síndrome de Sjogren ni existe un tratamiento específico para restaurar la secreción glandular. El tratamiento es generalmente sintomático y de apoyo. Las terapias de reemplazo de humedad pueden aliviar los síntomas de sequedad. Pueden usarse fármacos antiinflamatorios no esteroideos para tratar síntomas musculoesqueléticos. Para individuos con complicaciones graves, pueden prescribirse fármacos corticoesteroides o inmunodepresivos.

25 En la literatura científica hay informes que han sugerido que la administración por vía sistémica o tópica de estrógenos, ciclosporina A o glucocorticoides puede aliviar la manifestación ocular de este trastorno. Sin embargo, otros estudios indican que dichas exposiciones farmacéuticas no son eficaces y, de hecho, pueden acelerar y/o amplificar la enfermedad. De hecho, la acción de estrógenos puede estar implicada en la etiología del síndrome de Sjogren. Otros han sugerido que los estimulantes de la secreción lagrimal, tales como bromhexina o isobutilmetilxantina, pueden mejorar síntomas oculares. Estos efectos farmacológicos, sin embargo, pueden ser subjetivos, susceptibles a taquifilaxia y/o estar limitados por el requerimiento para tejidos lagrimales funcionales y sensibles. Se ha propuesto también que un tratamiento con androgénico sistémico podría proporcionar una terapia potencial para el síndrome de Sjogren y sus defectos asociados. Sin embargo, un informe reciente ha indicado que la terapia androgénica sistémica es inapropiada para el tratamiento de las múltiples disfunciones inmunitarias del síndrome de Sjogren.

30 Por lo tanto, el enfoque terapéutico prescrito actualmente para la gestión de la KCS en el síndrome de Sjogren es la aplicación frecuente de sustitutos lagrimales artificiales que permitan la lubricación de la superficie anterior del ojo. Desafortunadamente, esta terapia no representa una cura y no mejora la inmunopatología ocular inherente y la KCS resultante asociada a esta enfermedad crónica, extremadamente incómoda y que amenaza la visión.

35 El síndrome de Sjogren es un trastorno autoinmunitario crónico que puede encontrarse en una serie de otros trastornos, incluidos artritis reumatoide (AR), lupus eritematosos sistémico, esclerodermia y otros trastornos reumáticos. Se caracteriza principalmente por signos de sequedad ocular (queratoconjuntivitis seca), boca seca y otras manifestaciones vasculares y musculoesqueléticas. Este trastorno es incurable y los tratamientos se enfocan en el alivio de síntomas. Hasta el 20 % de pacientes con artritis reumatoide tienen algunas manifestaciones clínicas o subclínicas del síndrome de Sjogren secundario.

40 Los receptores de adenosina se clasifican en cuatro clases principales: A1, A2a, A2b y A3. Los receptores de adenosina A3 pertenecen a la familia de los receptores de la superficie celular asociados con la proteína G_i. La activación del receptor causa su internalización y la inhibición subsiguiente de la actividad de la adenilciclasa, la formación de AMPc y la expresión de proteína quinasa A (PKA), teniendo como consecuencia la iniciación de diversas rutas de señalización^(1,2). La PKA contiene una subunidad catalítica PKAc que se disocia de la molécula parental después de la activación con AMPc.

El documento WO 2004/029025 divulga procedimientos y composiciones para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios usando clofarabina.

Sumario de la invención

5 La presente invención se basa en el hallazgo sorprendente de que la administración de un agonista del receptor de adenosina A3 (A3Rag) a un sujeto humano alivia síntomas del síndrome de Sjogren.

En una realización, la invención proporciona un A3Rag para usar en el tratamiento o la prevención del síndrome de Sjogren en un individuo en el que dicho A3Rag está seleccionado de entre N⁶-2-(4-aminofenil)etiladenosina (APNEA), N⁶-(4-amino-3-yodobencil)adenosina-5'-(N-metiluronamida) (AB-MECA), N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (IB-MECA) y 2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (CI-IB-MECA), y sales fisiológicamente aceptables del mismo.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para usar en el tratamiento o la prevención de síndrome de Sjogren que comprende una cantidad eficaz de un A3Rag tal como se especifica en las reivindicaciones y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 En una tercera realización, la invención proporciona el uso de un A3Rag para la preparación de una composición farmacéutica para tratar o prevenir el síndrome de Sjogren en un individuo en el que dicho A3Rag está seleccionado de entre N⁶-2-(4-aminofenil)etiladenosina (APNEA), N⁶-(4-amino-3-yodobencil)adenosina-5'-(N-metiluronamida) (AB-MECA), N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (IB-MECA) y 2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (CI-IB-MECA), y sales fisiológicamente aceptables del mismo.

20 En una realización preferente, el A3Rag puede administrarse por vía tópica, por ejemplo al ojo o a la piel. En otra realización preferente, el A3Rag se administra por vía oral.

La expresión "**síndrome de Sjogren**" (SS) se refiere en el contexto de la presente invención al trastorno autoinmunitario que provoca KCS, en el que las células inmunitarias atacan y destruyen las glándulas que producen lágrimas y saliva. En una realización de la invención, la expresión se refiere al trastorno clasificado como *síndrome de Sjogren secundario*. En una realización preferente, el síndrome de Sjogren secundario es consecuencia de una afección reumática. Los síntomas del trastorno pueden incluir sequedad de los ojos, la boca, la piel, la nariz y la vagina y puede afectar a otros órganos corporales, incluidos los riñones, los vasos sanguíneos, los pulmones, el hígado, el páncreas y el cerebro.

30 Según la invención, se proporcionan medios para tratar o prevenir el síntoma y el signo clínico oftalmológico en el ojo seco, incluido el síndrome de Sjogren. Los síntomas clínicos oftalmológicos del síndrome de Sjogren incluyen, pero sin limitación, sensación de cuerpo extraño, ardor y picor; y los signos clínicos oftalmológicos del síndrome de Sjogren incluyen, pero sin limitación, erosiones de la córnea y la conjuntiva teñidas con fluoresceína y rosa de Bengala, y tiempo de ruptura de la película lagrimal.

35 El término "**tratamiento**", en el contexto de la presente invención se refiere a cualquier mejora en los síntomas clínicos de la enfermedad, así como a cualquier mejora en el bienestar del paciente. Por ejemplo, una mejora puede manifestarse mediante una disminución de los síntomas del ojo seco.

40 La expresión "**agonista del receptor A3 de adenosina**" (A3Rag), en el contexto de la presente invención, se refiere a cualquier molécula capaz de unirse específicamente al receptor A3 de adenosina ("A3R"), activando, por lo tanto, total o parcialmente dicho receptor. Por lo tanto, el A3Rag es una molécula que ejerce su efecto principal mediante de la unión y la activación de A3R. Esto significa que, en las dosis en las que se administra, se une esencialmente a, y activa solo, el A3R. En una realización preferente, un A3Rag tiene una afinidad de unión (K_i) por el receptor A3 de adenosina humana en el intervalo de menos de 100 nM, normalmente de menos de 50 nM, preferentemente de menos de 20 nM, más preferentemente de menos de 10 nM e idealmente de menos de 5 nM. Son particularmente preferentes A3Rag que tienen una K_i por el A3R humano inferior a 2 nM y de forma deseable inferior a 1 nM.

45 Debe indicarse que algunos A3Rag pueden interactuar también con, y activar, otros receptores con afinidades inferiores (es decir, una K_i superior). Una molécula se considerará un A3Rag en el contexto de la invención (es decir, una molécula que ejerce su efecto principal mediante la unión al A3R y la activación del mismo) si su afinidad por el A3R es al menos 3 veces (es decir, su K_i por el A3R es al menos 3 veces inferior), preferentemente 10 veces, de forma deseable 20 veces y del modo más preferente al menos 50 veces superior a la afinidad por cualquier otro de los receptores de adenosina (es decir, A1, A2a y A2b).

50 La afinidad de un A3Rag por el A3R humano, así como su afinidad relativa por los otros receptores de adenosina (A1, A2a y A2b) humanos puede determinarse mediante una serie de ensayos, tales como un ensayo de unión. Los ejemplos de ensayos de unión incluyen proporcionar membranas que contienen un receptor y medir la capacidad del A3Rag para desplazar un agonista radioactivo unido; usar células que representan el receptor de adenosina humana respectivo y medir, en un ensayo funcional, la capacidad del A3Rag para activar o desactivar, según sea el caso, eventos de señalización posteriores tales como el efecto sobre la adenilato ciclasa medidos mediante el aumento o la disminución del nivel de AMPc; etc. Claramente, si el nivel administrado de un A3Rag se aumenta de

modo que su nivel en sangre alcanza un nivel aproximado a la K_i de los receptores de adenosina A1, A2a y A2b, puede tener lugar la activación de estos receptores después de dicha administración, además de la activación del A3R. Un A3Rag se administra preferentemente, por lo tanto, a una dosis tal que el nivel en sangre sea tal que esencialmente solo se active el A3R.

- 5 Las características de algunos agonistas del receptor de adenosina A3 y procedimientos para su preparación se describen en detalle en, entre otros documentos, los documentos US 5.688.774; US 5.773.423; US 5.573.772, US 5.443.836, US 6.048.865, WO 95/02604, WO 99/20284, WO 99/06053, WO 97/27173 y la solicitud de patente en trámite, del solicitante, N° 09/700.751.

10 Cuando se hace referencia a "**sales fisiológicamente aceptables**" de los compuestos usados en la presente invención, se quiere decir cualquier metal alcalino o metal alcalinotérreo no tóxico y sales de amonio de uso común en la industria farmacéutica, incluidas las sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, bario, amonio y protamina-cinc, que se preparan mediante procedimientos conocidos en la técnica. La expresión incluye también **sales de adición de ácidos** no tóxicas, que se preparan generalmente haciendo reaccionar los compuestos de la presente invención con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales de adición de ácidos son la que mantienen la eficacia biológica y las propiedades cualitativas de las bases libres y que no son tóxicas o no deseables de otro modo. Los ejemplos incluyen, entre otros, ácidos derivados de ácidos minerales, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, metafosfórico y similares. Los ácidos orgánicos incluyen, entre otros, los ácidos tartárico, acético, propiónico, cítrico, málico, malónico, láctico, fumárico, benzoico, cinámico, mandélico, glicólico, glucónico, pirúvico, succínico, salicílico y arilsulfónico, por ejemplo p-toluenosulfónico.

- 20 Los A3Rag que puede usarse según la presente invención son N_6 -2-(4-aminofenil)etiladenosina (APNEA), N_6 -(4-amino-3-yodobencil)adenosina-5'-(N-metiluronamida) (AB-MECA), N_6 -(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (IB-MECA) y 2-cloro- N_6 -(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (CI-IB-MECA).

La administración de dicho A3Rag puede ser conjuntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En caso de que la administración sea por vía oral, el vehículo es uno que sea aceptable para la administración por vía oral. En caso de que la administración sea por vía tópica, el vehículo es uno que sea aceptable para la administración por vía tópica, siendo un ejemplo la administración por vía ocular.

30 Con la expresión "**vehículo farmacéuticamente aceptable**" se quiere significar uno cualquiera de los materiales inertes no tóxicos que no reaccionan con el A3Rag y que pueden agregarse a formulaciones como diluyentes o vehículos o para dar forma o consistencia a la formulación. Una formulación de uso oral puede estar en forma de una pastilla, cápsula, o en forma de jarabe, polvo aromático y otras formas diversas. El vehículo está seleccionado a veces en base a la forma deseada de la formulación. El vehículo también puede tener a veces el efecto de mejorar el suministro del ingrediente activo al tejido diana o la penetración en el mismo, para mejorar la estabilidad del fármaco, para ralentizar las velocidades de eliminación, para impartir propiedades de liberación lenta, para reducir efectos secundarios no deseados etc. El vehículo también puede ser una sustancia que establezca la formulación (por ejemplo un conservante), para proporcionar a la formulación un sabor comestible, etc. Los vehículos pueden ser cualquiera de los de uso convencional y están limitados solo por consideraciones químico-físicas, tales como solubilidad y falta de reactividad con el A3Rag, y por la ruta de administración. El vehículo puede incluir aditivos, colorantes, diluyentes, agentes tampón, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, sabores y vehículos farmacológicamente compatibles. Además, el vehículo puede ser un coadyuvante que, por definición, son sustancias que afectan a la acción del ingrediente activo de un modo predecible. Ejemplos típicos de vehículos incluyen (a) soluciones líquidas en las que está disuelta una cantidad eficaz de la sustancia activa en diluyentes, tales como agua, solución salina, zumos naturales, alcoholes, jarabes, etc.; (b) cápsulas (por ejemplo, de tipo gelatina con cubierta dura o blanda ordinarias que contienen, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes), comprimidos, pastillas masticables (en las que la sustancia activa está en un sabor, tal como sacarosa y goma acacia o tragacanto o la sustancia activa está en una base inerte, tal como gelatina y glicerina), y sellos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del A3Rag como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; (e) emulsiones adecuadas; (f) formulación de liposomas y otras.

La expresión "**cantidad eficaz**", en el contexto de la presente invención, se refiere a una cantidad de A3Rag que da como resultado la protección del paciente contra síntomas patológicos del síndrome de Sjogren. La "**cantidad eficaz**" puede determinarse fácilmente, según la invención, administrando a una pluralidad de sujetos de ensayo diversas cantidades del A3Rag y representando después la respuesta fisiológica (por ejemplo, un "**índice SS**" integrado que combine varios de los efectos terapéuticos beneficiosos) en función de la cantidad. Alternativamente, la cantidad eficaz puede determinarse también, a veces, mediante experimentos realizados en modelos animales apropiados y extrapolando después a seres humanos usando uno de entre una pluralidad de procedimientos de conversión, o mediante medición de la concentración en plasma o del área bajo la curva (AUC) de la concentración en plasma con respecto al tiempo y calculando la dosis eficaz para obtener una concentración en plasma o una AUC comparable. Como es sabido, la cantidad eficaz puede depender de una diversidad de factores tales como el modo de administración (por ejemplo, la administración por vía oral puede requerir una dosis superior para lograr un nivel en plasma o un AUC dados que una administración por vía intravenosa); la edad, el peso, el área superficial corporal, el estado de salud y factores genéticos del sujeto; otros fármacos administrados; etc.

En adelante, a menos que se indique en contra, las dosis se indican en peso/kg, lo que significa peso de A3RAG administrado (por ejemplo IB-MECA o CI-IB-MECA) por kilogramo de peso corporal del sujeto tratado en cada administración. Por ejemplo, mg/kg y microgramo/kg denotan, respectivamente, miligramos de agente administrado y microgramos de agente administrado por kilogramo de peso corporal del sujeto tratado.

- 5 En ratones, la cantidad eficaz es normalmente inferior a aproximadamente 1000 y preferentemente inferior a 500 microgramos/kg. Una dosis típica estaría en el intervalo de aproximadamente 1 microgramo/kg a aproximadamente 200 microgramos/kg, estando una dosis preferente en el intervalo de aproximadamente 5 microgramos/kg a aproximadamente 150 microgramos/kg. La cantidad eficaz correspondiente en un ser humano será una cantidad equivalente humana a la observada en ratones, que puede determinarse del modo que se explica a continuación.
- 10 La expresión "*equivalente humano*" se refiere a la dosis que causa en seres humanos el mismo efecto que se produce cuando una dosis de 0,001-1 mg/kg de un A3RAG se administra a un ratón o a una rata. Como es sabido, esta dosis depende de, y puede determinarse en base a, una serie de parámetros tales como la masa corporal, el área superficial corporal, la velocidad de absorción del agente activo, la velocidad de eliminación del agente, la velocidad del metabolismo y otros.
- 15 El equivalente humano puede calcularse en base a una serie de criterios de conversión que se explican más adelante; o puede ser una dosis con la que se obtenga un nivel en plasma que sea similar al de un ratón después de la administración de la dosis que se ha especificado anteriormente; o una dosis que produzca una exposición total (es decir, un área bajo la curva (AUC) del nivel de plasma de dicho agente en función del tiempo) que sea similar a la de los ratones en el intervalo de dosificación especificado .
- 20 Es bien conocido que una cantidad de X mg/Kg administrada a ratas puede convertirse en una cantidad equivalente en otras especies (en especial en seres humanos) mediante el uso de posibles ecuaciones de conversión bien conocidas en la técnica.

Ejemplos de ecuaciones de conversión son las siguientes:

Conversión I:

Especie	Peso corporal (kg)	Área sup. corporal (m ²)	Factor Km
Ratón	0,2	0,0066	3,0
Rata	0,15	0,025	5,9
Niño	20,0	0,80	25
Adulto	70,0	1,60	37

- 25 Conversión de dosis dependiente del área superficial corporal: de rata (150 g) a ser humano (70 kg) es 1/7 la dosis de la rata. Esto significa que, por ejemplo, 0,001-1 mg/kg en ratas equivalen a aproximadamente 0,14-140 microgramos/kg en seres humanos. Asumiendo un peso humano promedio de 70 kg, esto se traduciría en una dosificación absoluta para seres humanos de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg.

30 Conversión II:

Los factores de conversión siguientes: ratón = 3, rata = 67. Multiplicar el factor de conversión por el peso del animal para ir de mg/kg a mg/m² para un equivalente de dosis para seres humanos.

Especie	Peso (kg)	Área sup. corporal (m ²)
Ser humano	70,0	1,710
Ratón	0,02	0,007
Rata	0,15	0,025
Perro	8,00	0,448

- 35 Según esta ecuación, las cantidades equivalentes a 0,001-1 mg/kg en ratas para seres humanos son 0,16-64 µg/kg ; es decir, una dosis absoluta para un ser humano que pese aproximadamente 70 kg de aproximadamente 0,011 a aproximadamente 11 mg, similar al intervalo indicado en la conversión I.

Conversión III:

Otra alternativa para la conversión es ajustar la dosis para obtener el mismo nivel en plasma o AUC que se logró después de la administración a un animal. Por ejemplo, en base a la medición realizada en ratones después de la administración por vía oral de IB-MECA y en base a dichas mediciones realizadas en seres humanos en un estudio clínico en el que se administró IB-MECA a voluntarios varones sanos se puede concluir que una dosis de 1 microgramo/kg – 1.000 microgramos/kg en ratones es equivalente a una dosis para seres humanos de aproximadamente 0,14 - 140 microgramos/kg, es decir, una dosis total para un individuo de 70 kg de 0,01 - 10 mg.

También está comprendida en de la presente invención una composición farmacéutica para usar en el tratamiento del síndrome de Sjogren que comprende una cantidad eficaz de un A3RAg tal como se ha definido anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como el uso de dicho A3RAg para la preparación de una composición farmacéutica para la administración a un sujeto que padece de síndrome de Sjogren y que tiene necesidad de tratamiento. En una realización preferente, la composición farmacéutica se formula para uso oral. Como se apreciará, la cantidad eficaz en la composición farmacéutica dependerá del régimen terapéutico pretendido y de la dosis terapéutica deseada. A modo de ejemplo, cuando la dosis sea 1 mg por día y el régimen de administración deseada sea una vez al día, la cantidad de agente activo en la composición farmacéutica será de 1 mg. En casos en los que se pretende administrar esta dosis diaria en 2 administraciones al día, la cantidad del agente activo en la composición farmacéutica será de 0,5 mg.

La invención se ejemplificará en la descripción siguiente de experimentos que se realizaron según la invención. Se entenderá que se pretende que estos ejemplos tengan naturaleza de ilustración más que de limitación. Obviamente, son posibles muchas modificaciones y variaciones de estos ejemplos a la luz de las enseñanzas anteriores. Se entenderá, por lo tanto, que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede ponerse en práctica de otra manera, de una miriada de modos posibles, que la que se describe específicamente en el presente documento a continuación.

Ejemplo

El ejemplo no limitante siguiente describe un paciente con artritis reumatoide (AR) y síntomas de Sjogren secundario, que se manifiesta principalmente por el ojo seco, tratado durante años con gotas para el ojo (sustitutos lagrimales). El paciente participó en un ensayo clínico de fase 2 con IB-MECA para el tratamiento de AR activa. Los síntomas del paciente de ojo seco mejoraron significativamente, en la medida en que se interrumpió el uso de sustitutos lagrimales.

Procedimientos: El paciente tomó parte en un estudio de fase 2, multicéntrico, aleatorio, de doble ciego, de grupos paralelos con variación de la dosis de la seguridad y la eficacia preliminar de IB-MECA administrado diariamente por vía oral durante 12 semanas a pacientes con artritis reumatoide activa.

El paciente es una mujer de 53 años de edad con un historial de AR de 7 años, tratada previamente con 3 fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) y un historial de 2-3 años de ojo seco tratado con sustitutos lagrimales unas pocas veces al día. Después un periodo de reposo farmacológico de DMARD de 4 semanas, la paciente se trató con una dosis ciega de IB-MECA (0,1, 1,0 o 4,0 mg cada 12 h durante 12 semanas. Actualmente continúa el tratamiento con IB-MECA siguiendo un protocolo a largo plazo del estudio original de 12 semanas.

Resultados: Ha habido una mejora pronunciada de la afección de la AR en esta paciente, representado por las mediciones objetivas de articulaciones inflamadas y sensibles, reactivos de fase aguda (ESR y CRP), evaluaciones globales de la paciente y del médico, evaluación de la paciente de dolor y discapacidad. Aunque la evaluación de síntomas de Sjogren secundarios no ha sido parte de la evaluación de la paciente en este estudio, la paciente informó que después de años de uso continuo de sustitutos lagrimales para ojo seco, después de aproximadamente 3-4 semanas de administración de IB-MECA no los necesitó más y actualmente no tiene síntomas del ojo seco.

Conclusión: El tratamiento con IB-MECA produce una mejora sustancial de los síntomas del ojo seco del síndrome de Sjogren secundario en un paciente con AR activa.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un agonista del receptor de adenosina A3 (A3RAg) para su uso en el tratamiento o la prevención del síndrome de Sjogren en un individuo en el que dicho A3RAg está seleccionado de entre N⁶-2-(4-aminofenil)etiladenosina (APNEA), N⁶-(4-amino-3-yodobencil)adenosina-5'-(N-metiluronamida) (AB-MECA), N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (IB-MECA) y 2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (CI-IB-MECA), y sales fisiológicamente aceptables del mismo.
- 2.** Un A3RAg según la reivindicación 1 para usar según la reivindicación 1 en administración por vía oral.
- 3.** Un A3RAg según la reivindicación 1 para usar según la reivindicación 1 en administración por vía tópica.
- 4.** Un A3RAg según la reivindicación 1 para usar según la reivindicación 3 en administración por vía tópica al ojo.
- 10 **5.** Un A3RAg según la reivindicación 1 para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, siendo dicho A3RAg IB-MECA.
- 6.** Un A3RAg tal como se ha definido en la reivindicación 1 o 5, para usar en el tratamiento de síntomas y signos clínicos oftalmológicos en el trastorno del ojo seco, incluido el síndrome de Sjogren.
- 15 **7.** Un A3RAg según la reivindicación 6 para usar según la reivindicación 6, en el que el síntoma clínico oftalmológico en el síndrome de Sjogren es uno seleccionado del grupo que consiste en sensación de cuerpo extraño, ardor y picor; y el signo clínico oftalmológico en el síndrome de Sjogren es uno seleccionado del grupo que consiste en erosiones de la córnea y la conjuntiva teñidas con fluoresceína y rosa de Bengala y tiempo de ruptura de la película lagrimal.
- 20 **8.** Un A3RAg según la reivindicación 6 para usar según la reivindicación 7, en el que dicho síndrome de Sjogren es síndrome de Sjogren secundario.
- 9.** Una composición farmacéutica para usar en el tratamiento o la prevención de síndrome de Sjogren que comprende una cantidad eficaz de A3RAg según la reivindicación 1 o 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 **10.** Uso de un agonista del receptor de adenosina A3 (A3RAg) para la preparación de una composición farmacéutica para tratar o prevenir el síndrome de Sjogren en un individuo, en el que dicho A3RAg está seleccionado de entre N⁶-2-(4-aminofenil)etiladenosina (APNEA), N⁶-(4-amino-3-yodobencil)adenosina-5'-(N-metiluronamida) (AB-MECA), N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (IB-MECA) y 2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)-adenosina-5'-N-metiluronamida (CI-IB-MECA), y sales fisiológicamente aceptables del mismo.
- 11.** El uso según la reivindicación 10, en el que la composición se administra por vía oral o tópica.
- 12.** El uso según la reivindicación 11, en el que la composición se administra por vía tópica al ojo.
- 30 **13.** El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que dicho A3RAg es IB-MECA.
- 14.** El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 para la preparación de una composición para tratar los síntomas y los signos clínicos oftalmológicos en el trastorno del ojo seco, incluido el síndrome de Sjogren.
- 35 **15.** El uso de la reivindicación 14, en el que el síntoma clínico oftalmológico en el síndrome de Sjogren es uno seleccionado del grupo que consiste en sensación de cuerpo extraño, ardor y picor; y el signo clínico oftalmológico en el síndrome de Sjogren es uno seleccionado del grupo que consiste en erosiones de la córnea y la conjuntiva teñidas con fluoresceína y rosa de Bengala y tiempo de ruptura de la película lagrimal.