

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 495 392**

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 10182676 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014 EP 2263678**

54 Título: **Régimen posológico de cladribina para el tratamiento de esclerosis múltiple secundaria progresiva temprana**

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:

17.09.2014

73 Titular/es:

MERCK SERONO SA (100.0%)

Centre Industriel

1267 Coinsins, Vaud, CH

72 Inventor/es:

DE LUCA, GIAMPIERO;

YTHIER, ARNAUD;

MUNAFO, ALAIN y

LOPEZ-BRESNAHAN, MARIA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 495 392 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

Régimen posológico de cladribina para el tratamiento de esclerosis múltiple secundaria progresiva temprana

Área de la invención

5 La invención hace referencia en general al uso de múltiples dosis de cladribina para el tratamiento de la esclerosis múltiple. La invención hace referencia al uso de múltiples dosis de cladribina para el tratamiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva temprana. Adicionalmente, también se revela el uso de múltiples dosis de cladribina para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente.

Antecedentes de la invención

10 La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica más conocida del sistema nervioso central en humanos. La aparición de la enfermedad ocurre, habitualmente, durante el rango de edad de 20 a 40 años. Las mujeres se ven afectadas aproximadamente dos veces más que los hombres.

Con el paso del tiempo, la EM desemboca en la acumulación de diversas discapacidades neurológicas. Se supone que la discapacidad clínica en la EM es el resultado de una lesión inflamatoria repetida con una posterior pérdida de mielina y axones, lo que conduce a la atrofia tisular.

15 La EM se manifiesta en síntomas físicos (recaídas y progresión de la discapacidad), inflamación del sistema nervioso central (SNC), atrofia cerebral y discapacidad cognitiva. Los síntomas que se presentan incluyen déficits sensoriales focales, debilidad focal, problemas visuales, falta de equilibrio y fatiga. También puede aparecer disfunción sexual y disfunción del esfínter. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EM puede experimentar discapacidad cognitiva o depresión.

20 En la actualidad se considera que la EM es una enfermedad multifásica y pueden tener lugar periodos de latencia clínica (remisiones) entre las exacerbaciones. Las remisiones varían en duración y pueden durar varios años, pero rara vez resultan permanentes. Se encuentran individualizados cuatro cursos de la enfermedad: esclerosis múltiple remitente-recurrente (RR), secundaria progresiva (SP), primaria progresiva (PP) y recurrente progresiva (RP).

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

30 Durante la EMRR, tiene lugar una acumulación de discapacidad como resultado de una recuperación incompleta de las recaídas. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con EMRR cambian a un curso progresivo, llamado EMSP, 10 años después de la aparición de la enfermedad. Durante la fase SP, tiene lugar un empeoramiento de la discapacidad como resultado de la acumulación de síntomas residuales tras la exacerbación, pero también de la progresión insidiosa entre los periodos de exacerbación (*Lublin y Reingold* anteriormente mencionados). El 10% de los pacientes de EM presentan EMPP que se caracteriza por la progresión insidiosa de los síntomas desde la aparición de la enfermedad. Menos del 5% de pacientes presentan EMRP y se considera a menudo que presentan el mismo pronóstico que la EMPP. Se sugiere que distintos mecanismos patogénicos pueden estar implicados en diferentes sub-grupos de pacientes y presentan implicaciones muy diversas 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 la EM se define por la presencia de los primeros síntomas neurológicos de la disfunción del SNC. Los avances en los análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la imagen por resonancia magnética (IRM) han simplificado el proceso diagnóstico y ha facilitado el diagnóstico precoz (*Noseworthy et al.*, *The New England Journal of Medicine*, 2000, 343, 13, 938-952). El Panel Internacional de estudio para el diagnóstico de la EM proporcionó criterios revisados que facilitan el diagnóstico de la EM y que incluye la IRM junto con los métodos de diagnóstico clínico y para-clínico (*Mc Donald et al.*, 2001, *Ann. Neurol.*, 50:121-127).

45 Las medicaciones actuales para la EM que son tratamientos modificadores de la enfermedad, es decir, que modifican el curso de la EM, modulan o suprimen el sistema inmunitario. Existen cuatro agentes inmunomoduladores aprobados por la FDA para la EMRR: tres interferones beta (*Betaseron*®, *Berlex*; *Avonex*®, *Biogen*; *Rebif*®, *Serono*) y acetato de glatirámico (*Copaxone*®, *Amgen*). Existe también un fármaco inmunosupresor aprobado por la FDA para el empeoramiento de la EM, *Mitoxantrona* (*Novantrone*®), *Amgen*). Se utilizan diversos agentes inmunosupresores diferentes, aunque no están aprobados por la FDA.

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

Diversos estudios clínicos con cladribina en pacientes con esclerosis múltiple han investigado el uso de cladribina intravenosa (i.v.) y subcutánea (s.c.) en la EM.

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

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

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

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

Los estudios clínicos en Fase II proporcionaron evidencia de los efectos positivos de la cladribina en pacientes con EM en cuanto a las valoraciones de la escala ampliada del estado de discapacidad de Kurtzke (EDSS, por sus siglas en inglés), escala de evaluación neurológica de Scripps (SNRS, por sus siglas en inglés) y las conclusiones de la imagen de resonancia magnética (IRM) (Beutler et al., 1996, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 93, 1716-1720; Romine et al., 1999 *anteriormente mencionado*). Los resultados de los estudios en Fase III fueron positivos en cuanto a la reducción significativa de las lesiones cerebrales medidas por IRM (Rice et al., 2000, *mencionado anteriormente*).

Algunos efectos adversos (EA), tales como una incidencia aumentada de infecciones relacionadas con una función comprometida del sistema inmunológico o con mielosupresión, se observaron con las dosis más elevadas (Selby et al., 1998, *mencionado anteriormente*; Beutler et al., 1994, *Acta hematol.*, 91:10-15). Debido al estrecho margen de seguridad entre una dosis eficaz y una dosis con aparición de EA, hasta la fecha, todos los ensayos clínicos para la cladribina en esclerosis múltiple se han llevado a cabo utilizando su administración por vía intravenosa o bien por vía subcutánea. Como resultado de ello, Beutler et al. (en Beutler et al., 1996, *Seminars in Hematology*, 33, 1(S1), 45-52) excluyeron la vía oral para el tratamiento de la esclerosis múltiple con cladribina.

Grieb et al. informaron sobre un pequeño ensayo en 11 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (en Grieb et al., 1995, *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 43 (5-6), 323-327), en donde se administró cladribina por vía oral durante 6 meses en el transcurso de 5 días, en una dosis total de aproximadamente 4-5,7 mg/kg (pacientes de aproximadamente 52 y 75 kilos, respectivamente), es decir, una dosis total efectiva de 2-2,85 mg/kg. Para algunos pacientes, se realizó un único retratamiento de 5 días en una dosis acumulada de 0,4-0,66 mg/kg tras un periodo libre de cladribina de 3 o de 6 meses. Se determinó que los efectos secundarios observados con el régimen anterior eran de menor gravedad que los observados en el estudio en pacientes que sufrían de esclerosis múltiple progresiva crónica tratados mediante infusión intravenosa de cladribina (Sipe et al., 1994, *Lancet* 344, 9-13), pero aún estaban presentes. Además, la eficacia terapéutica del régimen por vía oral versus la terapia con infusión intravenosa fue cuestionada (Grieb et al., 1995, *mencionado anteriormente*) y se ha identificado un grupo "sin respuesta" (al tratamiento) (Stelmasiak et al., 1998, *Laboratory Investigations*, 4(1), 4-8; Stelmasiak et al., 1998, *Medical Science Monitor*, 4(1), 4-8).

Por lo tanto, sería deseable tener un tratamiento para la esclerosis múltiple que comprenda la administración por vía oral de cladribina que permitiera un efecto similar o mejorado sobre las lesiones de la EM, a la vez que disminuya la aparición y/o gravedad de las reacciones adversas. Además, debido a que la EM es una enfermedad crónica, sería deseable disminuir la aparición y/o gravedad de las reacciones adversas, de tal manera que los retratamientos sean posibles. Un beneficio sostenido del tratamiento con cladribina entre los periodos de tratamiento es también deseable.

Resumen de la invención

La presente invención está dirigida al uso de cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de la esclerosis múltiple progresiva secundaria, en donde la preparación se administra por vía oral tal como se define en las reivindicaciones. En particular, la invención está dirigida al uso de cladribina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva temprana y en donde los retratamientos sean posibles.

Un modo de realización descrito en la presente patente proporciona un régimen de dosificación mejorado para la cladribina en el tratamiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva temprana tal como se define en las reivindicaciones.

Un modo de realización adicional de la invención proporciona un uso de la cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva temprana en donde los efectos adversos se reducen, lo que permite un mayor uso de la cladribina tal como se define en las reivindicaciones.

5 En un modo de realización, la invención proporciona un uso de la cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva en donde la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que se muestran a continuación:

10 (i) un periodo de inducción que dura de 2 meses a 4 meses, en donde dicha formulación farmacéutica de cladribina va a ser administrada y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg a aproximadamente 3,5 mg/kg;

(ii) un periodo libre de cladribina que dura de 8 meses a 10 meses en donde no se administra cladribina alguna;

(iii) un periodo de mantenimiento que dura de 2 meses a 4 meses en donde dicha formulación farmacéutica de cladribina se va a administrar y en donde la dosis total de dicha cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es inferior a la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);

15 (iv) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna.

En otro modo de realización, la invención proporciona una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple secundaria progresiva, que comprende la administración por vía oral de cladribina o de una formulación de la misma en un paciente en necesidad de la misma que sigue las siguientes etapas secuenciales:

20 (i) un periodo de inducción que dura de 2 meses a 4 meses en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg a aproximadamente 3,5 mg/kg;

(ii) un periodo libre de cladribina que dura de 8 meses a 10 meses en donde no se administra cladribina alguna;

25 (iii) un periodo de mantenimiento que dura de 2 meses a 4 meses en donde dicha formulación farmacéutica de cladribina se va a administrar y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es inferior a la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);

(iv) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna.

Descripción detallada de la invención

Definición

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

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

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

"Un mes" hace referencia a un periodo de tiempo de 28, 29, 30 o 31 días.

45 Un "tratamiento" comprende la sucesión secuencial de un "tratamiento de inducción" y al menos un "tratamiento de mantenimiento". Habitualmente, un tratamiento descrito en el presente documento comprende un "tratamiento de

inducción" y aproximadamente uno, o aproximadamente dos o alrededor de tres tratamientos de mantenimiento. Habitualmente, un tratamiento descrito en el presente documento es de 2 años (24 meses) o 3 años (36 meses) o 4 años (48 meses).

5 Un "tratamiento de inducción" consiste en la sucesión secuencial de (i) un periodo de inducción en donde la cladribina o la preparación farmacéutica de cladribina tal como se describe en la presente memoria se administra por vía oral y (ii) un periodo libre de cladribina. Un periodo de inducción dura hasta 4 meses o hasta 3 meses o hasta 2 meses. Por ejemplo, un periodo de inducción dura de 2 a 4 meses. Un periodo de inducción consiste en la administración por vía oral de cladribina o una preparación farmacéutica de la misma durante 1 a 7 días cada mes.

10 Un "periodo libre de cladribina" es un periodo en donde no se administra cladribina alguna al paciente. Durante un periodo libre de cladribina, se puede dejar al paciente libre de cualquier tipo de administración, o se puede dosificar al paciente con una pastilla de placebo u otro fármaco de excepción. Un periodo libre de cladribina dura hasta 10 meses o hasta 9 meses o hasta 8 meses. Por ejemplo, un periodo sin cladribina dura de 8 hasta 10 meses, habitualmente al menos 8 meses.

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

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

25 Una "dosis diaria" hace referencia a la dosis total de cladribina administrada por vía oral al paciente cada día de administración. La dosis diaria se puede alcanzar mediante una única o diversas administraciones al día, tal como, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día o tres veces al día.

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

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

35 Las "recaídas" implican problemas neurológicos que suceden durante un corto periodo, habitualmente días pero en ocasiones tan reducidos como horas o incluso minutos. Estos ataques implican en mayor frecuencia problemas motores, sensoriales, visuales o de coordinación en etapas tempranas de la enfermedad. Más tarde, pueden aparecer problemas de vejiga, intestinales, sexuales y cognitivos. En ocasiones la aparición del ataque tiene lugar durante varias semanas. La recaída habitual de la EM implica un periodo de empeoramiento, con desarrollo de déficits neurológicos, y a continuación una fase de estabilización, en la cual el paciente no muestra mejoría pero tampoco empeora, seguida de un periodo de recuperación. La recuperación comienza habitualmente dentro de un periodo de unas pocas semanas.

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

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

50 Las variables de eficacia secundarias incluyen volumen de lesión cerebral aumentada mediante IRM en T₁, número de lesiones aumentadas mediante IRM en T₁, volumen de lesión mediante IRM en T₂ (que se cree representa la carga de enfermedad total, es decir, desmielinización, gliosis, inflamación y pérdida de axones), volumen de lesión hipointensa aumentada mediante IRM en T₁ (que se cree representa desmielinización y pérdida de axones primaria),

5 tiempo de evolución de la EM, frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y tiempo hasta la exacerbación, valoración de la escala ampliada del estado de discapacidad y valoración de la escala de evaluación neurológica de Scripps (SNRS) (Sipe et al., 1984, Neurology, 34, 1368-1372) . Se describen modos para el diagnóstico precoz y preciso de la esclerosis múltiple y para el seguimiento de la evolución de la enfermedad en Mattson, 2002, Expert Rev. Neurotherapeutics, 319-328.

El grado de discapacidad de los pacientes de EM se puede medir, por ejemplo, mediante la valoración de la escala ampliada del estado de discapacidad de Kurtzke (EDSS) (Kurtzke, 1983, Neurology, 33, 1444-1452). Habitualmente, un descenso en la valoración de la EDSS corresponde a una mejora en la enfermedad y a la inversa, un aumento en la valoración de la EDSS corresponde a un empeoramiento de la enfermedad.

10 Cladribina (2-CdA)

La 2-CdA y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser utilizadas en la práctica de la presente invención.

15 Se puede formular la cladribina en cualquier preparación farmacéutica adecuada para su administración por vía oral. Se describen formulaciones orales representativas de 2-CdA en los documentos (WO 96/19230; WO 96/19229; US 6.194.395; US 5.506.214; WO 2004/087100; WO 2004/087101). Más adelante se proporcionan ejemplos de ingredientes para formulaciones orales.

Los procesos para la preparación de la 2-CdA se conocen bien en el arte. Por ejemplo, la preparación de la 2-CdA se describe en los documentos (EP 173,059; WO 04/028462; WO 04/028462; US 5.208.327; WO 00/64918) y Robins et al., J. Am. Chem. Soc., 1984, 106: 6379. De forma alternativa, las preparaciones farmacéuticas de 2-CdA se pueden adquirir a través de Bedford Laboratories, Bedford, Ohio.

20 La administración de cladribina por vía oral puede ser en forma de cápsula, comprimido, suspensión oral o jarabe. El comprimido o las cápsulas pueden contener desde aproximadamente 3 hasta 500 mg de cladribina. Preferiblemente, pueden contener de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 mg de cladribina, más preferiblemente aproximadamente 3, aproximadamente 5 o aproximadamente 10 mg de cladribina. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina y pueden contener, además de cladribina en la cantidad indicada anteriormente, una pequeña
25 cantidad, por ejemplo menos del 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 solución de gelatina, una pasta de almidón en agua, alcohol polivinílico en agua, etc., con un recubrimiento de azúcar habitual.

Composiciones

30 Las composiciones descritas en el presente documento pueden además comprender uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales, tales como alumbre, estabilizantes, agentes antimicrobianos, tampones, agentes colorantes, agentes saborizantes y adyuvantes.

35 Las composiciones descritas en el presente documento pueden encontrarse en forma de comprimidos o grageas formuladas de manera convencional. Por ejemplo, los comprimidos y cápsulas para su administración por vía oral pueden contener excipientes convencionales que incluyen agentes aglutinantes, sustancias de relleno, lubricantes, desintegrantes y agentes humectantes. Los agentes aglutinantes incluyen jarabe, goma arábiga, 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 fécula de patata y glicolato sódico de almidón. Los agentes humectantes incluyen lauril sulfato de sodio. Los comprimidos pueden estar recubiertos según métodos
40 bien conocidos en el arte.

Las composiciones descritas en el presente documento también pueden ser formulaciones líquidas que incluyen:

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

Combinación

5 La cladribina se puede administrar sola o en combinación con IFN-beta, de manera profiláctica o terapéutica a un individuo antes de, simultánea o secuencialmente con otros regímenes o agentes terapéuticos (por ejemplo, regímenes con múltiples fármacos), en una cantidad terapéuticamente efectiva, especialmente agentes terapéuticos para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Los agentes activos que se administran simultáneamente con otros agentes terapéuticos, se pueden administrar en la misma o en diferentes composiciones y por la misma o por diferentes vías de administración.

En un modo de realización, cuando la cladribina se va a administrar en combinación con IFN-beta, el IFN-beta se administra durante el periodo libre de cladribina.

10 En otro modo de realización, cuando la cladribina se va a administrar en combinación con IFN-beta, el IFN-beta se administra después del "tratamiento" de acuerdo con la invención.

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

15 El IFN-β adecuado según la presente invención se encuentra comercialmente disponible, por ejemplo, como Rebif® (Serono), Avonex® (Biogen) o Betaferon® (Schering). También se prefiere el uso de interferones de origen humano según la presente invención. Se pretende que el término interferón, tal como se utiliza en el presente documento, abarque sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos del mismo.

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

25 La dosificación del IFN-β en el tratamiento de la EM remitente-recurrente según la invención depende del tipo de IFN-β utilizado.

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

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

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

Pacientes

40 Los pacientes descritos en el presente documento son pacientes que sufren de esclerosis múltiple, preferiblemente de EMRR o EMSP temprana.

En un modo de realización descrito en el presente documento, los pacientes se seleccionan de entre humanos machos o hembras entre 18 y 55 años de edad.

45 En otro modo de realización descrito en el presente documento, los pacientes presentaron al menos una recaída dentro de los 12 meses previos al tratamiento.

Uso según la invención

En un modo de realización, se describe en el presente documento un uso de la cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva, en donde la formulación se va a administrar por vía oral siguiendo las etapas secuenciales a continuación:

5 (i) un periodo de inducción que dura de 2 meses hasta 4 meses, en donde dicha formulación farmacéutica de cladribina se administra y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es desde aproximadamente 1,7 mg/kg hasta aproximadamente 3,5 mg/kg;

(ii) un periodo libre de cladribina que dura de 8 meses hasta 10 meses en donde no se administra cladribina alguna;

10 (iii) un periodo de mantenimiento que dura de 2 meses hasta 4 meses, en donde se administra la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es inferior a la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);

(iv) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna.

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

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

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

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

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

En otro modo de realización adicional, se describe en el presente documento un uso en donde el periodo libre de cladribina dura de 8 meses hasta 10 meses, o hasta 9 meses u 8 meses.

25 En otro modo de realización adicional, se describe un uso en el presente documento en donde el periodo libre de cladribina (ii) dura 8 meses.

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

En otro modo de realización adicional, se describe en el presente documento un uso en donde el periodo libre de cladribina (ii) dura de 8 meses hasta 10 meses.

30 En otro modo de realización adicional, se describe en el presente documento un uso en donde el periodo libre de cladribina (iv) dura hasta 10 meses.

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

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

En otro modo de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde se administra una píldora de placebo durante el periodo libre de cladribina.

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

40 En otro modo de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde el periodo de mantenimiento dura de 2 meses hasta 4 meses, o hasta 3 meses, o hasta 2 meses, preferiblemente 2 meses.

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

En un modo de realización adicional, en el presente documento se describe un uso en donde las etapas (iii) a (iv) se repiten al menos una o dos veces.

5 En un modo de realización preferida, se describe en el presente documento un uso de la cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple secundaria progresiva en donde la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que se detallan a continuación:

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

(ii) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna;

10 (iii) un periodo de mantenimiento en donde se administra la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es inferior a la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);

(iv) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna;

15 en donde el periodo 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 periodo de mantenimiento (iii) dura 2 meses; el periodo libre de cladribina (iv) dura 10 meses, y las etapas (iii) a (iv) se van a realizar repetidamente una, dos o tres veces.

20 En el presente documento se describe un uso de cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple secundaria progresiva, en donde la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que siguen a continuación:

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

(ii) un periodo libre de cladribina en donde no se va a administrar cladribina alguna;

25 (iii) un periodo de mantenimiento en donde se administra la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total efectiva de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento (iii) es inferior a la dosis total efectiva de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);

(iv) un periodo libre de cladribina en donde no se va a administrar cladribina alguna.

30 En el presente documento se describe un uso de cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple secundaria progresiva, en donde la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales que siguen a continuación:

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

35 (ii) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna;

(iii) un periodo de mantenimiento en donde se administra dicha formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total efectiva de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es inferior a la dosis total efectiva de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);

40 (iv) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna; en donde el periodo de inducción dura hasta 4 meses, o hasta 3 meses, o hasta 2 meses; el periodo libre de cladribina (ii) dura hasta 10 meses, o hasta 9 meses, o hasta 8 meses; el periodo de mantenimiento (iii) dura hasta 2 meses; el periodo libre de cladribina (ii) dura hasta 10 meses; la dosis total efectiva de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es de aproximadamente 0,7 mg/kg y las etapas (iii) a (iv) se van a realizar repetidamente una, dos o tres veces.

45 En un modo de realización preferida, en el presente documento se describe cladribina para su uso como un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple secundaria progresiva en donde el medicamento se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales a continuación:

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

(ii) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna;

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

(iv) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna;

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

En otro modo de realización, se describe en el presente documento un uso de cladribina en donde la formulación farmacéutica se administra por vía oral en una dosis diaria de aproximadamente 3 a 30 mg de cladribina, preferiblemente de 5 a 20 mg de cladribina, más preferiblemente 10 mg de cladribina.

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

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

En otro modo de realización, se describe en el presente documento un uso en donde la formulación farmacéutica se administra por vía oral una vez al día durante el periodo de inducción.

25 En otro modo de realización, se describe en el presente documento un uso en donde la formulación farmacéutica se administra por vía oral varias veces al día, se administra una vez al día durante el periodo de inducción, preferiblemente dos o tres veces al día, más preferiblemente dos veces al día.

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

30 En otro modo de realización, se describe en el presente documento un uso en donde la formulación farmacéutica se administra por vía oral de aproximadamente 0,02 días/kg hasta aproximadamente 0,08 días/kg por mes durante el periodo de inducción.

En otro modo de realización, se describe en el presente documento un uso en donde la formulación farmacéutica se administra por vía oral de aproximadamente 0,02 días/kg hasta aproximadamente 0,08 días/kg por mes durante el periodo de mantenimiento.

35 En otro modo de realización, se describe en el presente documento un uso en donde 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 periodo de inducción.

En otro modo de realización, se describe en el presente documento un uso en donde 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 3, cada mes durante el periodo de inducción.

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

45 En otro modo de realización, se describe en el presente documento un uso en donde 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 5, cada mes durante el periodo de inducción.

En otro modo de realización, se describe en el presente documento un uso en donde 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 6, cada mes durante el periodo de inducción.

- 5 En otro modo de realización, se describe en el presente documento un uso en donde 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 4 cada mes durante el periodo de inducción, y en donde la formulación farmacéutica es una formulación farmacéutica descrita en el documento WO 2004/087101 o en el documento WO 2004/087100.

En otro modo de realización, se describe en el presente documento un uso en donde la formulación farmacéutica se administra en combinación con interferón-beta.

- 10 Se describe en el presente documento una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple secundaria progresiva, en donde la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales a continuación:

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

(ii) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna;

(iii) un periodo de mantenimiento en donde se administra la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es inferior a la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);

- 20 (iv) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna.

En el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple secundaria progresiva, en donde la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales a continuación:

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

(ii) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna;

30 (iii) un periodo de mantenimiento en donde se administra dicha formulación farmacéutica de cladribina, y en donde la dosis total efectiva de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es inferior a la dosis total efectiva de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);

(iv) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna.

En otro modo de realización, se describe en el presente documento una formulación farmacéutica de cladribina en donde los pasos (iii) a (iv) se van a repetir al menos una o dos veces.

- 35 Se describe en el presente documento una formulación farmacéutica de cladribina para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple secundaria progresiva, en donde la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales a continuación:

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

- 40 (ii) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna;

(iii) un periodo de mantenimiento, en donde se administra dicha formulación farmacéutica de cladribina, y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es inferior a la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);

(iv) y de manera opcional, un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna.

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

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

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

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

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

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

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

20 Se describe en el presente documento una formulación farmacéutica de cladribina para su uso, en donde la dosis total efectiva de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es de aproximadamente 0,7 mg/kg.

En un modo de realización aún más preferido, se describe en el presente documento una formulación farmacéutica de cladribina para su uso, en donde al periodo de mantenimiento le sigue un periodo libre de cladribina.

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

Se describe en el presente documento una formulación farmacéutica de cladribina para su uso, en donde la dosis total efectiva de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es de aproximadamente 1,4 mg/kg y la dosis total efectiva de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es aproximadamente de 0,7 mg/kg.

30 En otro modo de realización adicional, se describe en el presente documento una formulación farmacéutica de cladribina para su uso, en donde la cladribina se administra por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 30 mg.

35 En otro modo de realización adicional, se describe en el presente documento una formulación farmacéutica de cladribina para su uso, en donde la cladribina se administra por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente 10 mg.

En otro modo de realización adicional, en el presente documento se describe una formulación farmacéutica de cladribina para su uso, en donde la cladribina se administra por vía oral de 1 a 7 días por mes durante el periodo de inducción.

40 En otro modo de realización adicional, se describe en el presente documento una formulación farmacéutica de cladribina para su uso, en donde las etapas (iii) a (iv) se repiten al menos una o dos veces.

En otro modo de realización adicional, se describe en el presente documento una formulación farmacéutica de cladribina para su uso, en donde la cladribina se administra en combinación con interferón-beta.

Ejemplos

45 Las siguientes abreviaturas hacen referencia respectivamente a las definiciones que siguen a continuación: kg (kilogramo), µg (microgramo), mg (miligramo), EA (efectos adversos), SNC (sistema nervioso central), LCR (líquido cefalorraquídeo), EDSS (escala ampliada del estado de discapacidad), SNRS (escala de evaluación neurológica de

5 Scripps), IFN (interferón), i.v. (intravenoso), MUI (millones de unidades internacionales), EM (esclerosis múltiple), IRM (imágenes de resonancia magnética), v.o. (vía oral), EMPP (esclerosis múltiple primaria progresiva), EMRP (esclerosis múltiple recurrente progresiva), EMRR (esclerosis múltiple remitente-recurrente), EMSP (esclerosis múltiple secundaria progresiva), s.c. (subcutáneo), TPS (tres veces por semana), 2-CdA (2-cloro-2-desoxiadenosina o cladribina), UI (unidades internacionales).

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

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

10 Se realiza un estudio de sesenta pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple confirmada clínicamente. Cada paciente se examina en primer lugar para funcionamiento normal hepático, renal y de la médula ósea para establecer valores basales.

Los pacientes se seleccionan de entre hombres o mujeres, entre 18 y 55 años de edad que presentaron una o más recaídas en los 12 meses previos. Las pacientes femeninas son mujeres no gestantes.

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

15 **Tabla 1**

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

20 Cada uno de los pacientes en los Grupos 2 y 3 recibe 3 mg o 10 mg de 2-CdA (1, 2 o 3 administraciones al día dependiendo del peso del paciente), combinado en una formulación de ciclodextrina tal como se describe en el documento WO 2004/087101, Ejemplo 3. Las composiciones de cladribina en comprimidos de 3 mg o 10 mg de 2-CdA que contienen hidroxipropil-beta-ciclodextrina se detallan en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2

Nombre de los ingredientes	Fórmula mg/comprimido	Fórmula mg/comprimido
Complejo Cladribina-2-hidroxipropil-B-ciclodextrina*	153,75 equivalente a 10 mg de 2-CdA	30,60 equivalente a 3 mg de 2-CdA
Polvo de sorbitol	44,25	68,4
Estearato de magnesio (grado vegetal)	2,0	1,00
Total	200,0	100
* La cladribina está en complejo y liofilizada con 2-hidroxipropil-B-ciclodextrina como un proceso separado, tal como se describe en el documento WO 2004/087101.		

25 Ejemplos de esquemas de administración para el periodo 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 periodo de mantenimiento, se aplica el ejemplo de esquema de administración de la Tabla 3.

Tabla 3

Rangos de peso de los pacientes (kg)			Dosis diana total (kg) equivalente a 1,75 mg/kg		Número de píldoras (10 mg)/periodo de inducción		
Min	Rango medio	Max	Min	Max	Mes 1	Mes 2	Total
40	42,5	44,9	28	31,4	4	3	7
45	47,5	49,9	31,5	34,9	4	4	8
50	52,5	54,9	35	38,4	5	4	9
55	57,5	59,9	38,5	41,9	5	5	10
60	62,5	64,9	42	45,4	5	5	10
65	67,5	69,9	45,5	48,9	6	5	11
70	72,5	74,9	49	52,4	6	6	12
75	77,5	79,9	52,5	55,9	7	6	13
80	82,5	84,9	56	59,4	7	6	13
85	87,5	89,9	59,5	62,9	7	7	14
90	92,5	94,9	63	66,4	8	7	15
95	97,5	99,9	66,5	69,9	8	8	16
100	102,5	104,9	70	73,4	9	8	17
105	107,5	109,9	73,5	76,9	9	9	18
110	112,5	114,9	77	80,4	9	9	18
115	117,5	119,9	80,5	83,9	10	9	19

Tabla 4:

Rangos de peso de los pacientes (kg)			Dosis diana total (kg) equivalente a 3,5 mg/kg		Número de píldoras (10 mg)/periodo de inducción				
Min	Rango medio	Max	Min	Max	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Total
40	42,5	44,9	56	62,9	4	4	3	3	14
45	47,5	49,9	63	69,9	4	4	4	4	16
50	52,5	54,9	70	76,9	5	4	4	4	17
55	57,5	59,9	77	83,9	5	5	5	4	19
60	62,5	64,9	84	90,9	6	5	5	5	21
65	67,5	69,9	91	97,9	6	6	5	5	22
70	72,5	74,9	98	104,9	6	6	6	6	24
75	77,5	79,9	105	111,9	7	7	6	6	26
80	82,5	84,9	112	118,9	7	7	7	6	27
85	87,5	89,9	119	125,9	7	7	7	7	28

Tabla 4 (continuación)

Rangos de peso de los pacientes (kg)			Dosis diana total (kg) equivalente a 1,75 mg/kg		Número de píldoras (10 mg)/periodo de inducción				
Min	Rango medio	Max	Min	Max	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Total
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 (solución salina) durante 4 meses seguido por 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 (periodo de inducción), de la formulación de 2-CdA con ciclodextrina de tal manera que la dosis efectiva total administrada al final de los primeros 2 meses se aproxima a aproximadamente 0,7 mg/kg (dosis total de aproximadamente 1,75 mg/kg para una biodisponibilidad de aproximadamente el 40%); seguido por la administración de placebo durante 2 meses; seguido por 8 meses sin tratamiento.

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

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

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

25 Los pacientes se monitorizan para determinar si hay alguna progresión o mejora de las lesiones cerebrales asociadas con la progresión de la EM mediante escáneres de IRM y exploraciones neurológicas, tal como se describe en *Miller et al., 1996, mencionado anteriormente; Evans et al., 1997, mencionado anteriormente; Sipe et al., 1984, mencionado anteriormente; y Mattson, 2002, mencionado anteriormente*. Todos los pacientes tienen un estudio basal y un estudio mediante IRM (cerebro o médula espinal, según la localización de las lesiones) en el mes 12.

30 Se monitoriza la evolución de la discapacidad del paciente y el tiempo para tener una primera recaída, así como la proporción de pacientes sin recaída a los 24 meses.

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

Los pacientes en los Grupos 2 y 3 presentan una disminución en las lesiones cerebrales.

35 Los datos muestran que el régimen posológico de 2-CdA que consiste en la sucesión de un tratamiento de inducción y tratamientos de mantenimiento es eficaz en la disminución de lesiones cerebrales, y no se observan efectos adversos graves.

Además, la invención hace referencia a los siguientes puntos:

ES 2 495 392 T3

1. Uso de cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de esclerosis múltiple, en donde la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales a continuación:
- 5 (i) un periodo de inducción en donde se administra la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg hasta aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna;
- (iii) un periodo de mantenimiento en donde se administra la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es inferior a la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- 10 (iv) un periodo libre de cladribina en donde no administra cladribina alguna.
2. Uso según el punto 1 en donde el periodo de inducción dura hasta 4 meses, o hasta 3 meses, o hasta 2 meses.
3. Uso según los puntos 1 o 2 en donde el periodo de inducción dura hasta 2 meses.
4. Uso según cualquiera de los puntos precedentes en donde el periodo de inducción dura hasta 4 meses.
- 15 5. Uso según cualquiera de los puntos precedentes en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final de periodo de inducción es de 1,7 mg/kg.
6. Uso según cualquiera de los puntos precedentes en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final de periodo de inducción es de 3,5 mg/kg.
7. Uso según cualquiera de los puntos precedentes en donde el periodo libre de cladribina dura hasta 10 meses, o hasta 9 meses, o hasta 8 meses.
- 20 8. Uso según cualquiera de los puntos precedentes en donde el periodo libre de cladribina (iv) dura hasta 10 meses.
9. Uso según cualquiera de los puntos precedentes en donde el periodo de mantenimiento dura hasta 4 meses, o hasta 3 meses o hasta 2 meses.
10. Uso según cualquiera de los puntos precedentes en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es de 1,7mg/kg.
- 25 11. Uso según el punto 1 en donde la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales a continuación:
- (i) un periodo de inducción en donde se administra la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg hasta aproximadamente 3,5 mg/kg;
- 30 (ii) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna;
- (iii) un periodo de mantenimiento en donde se administra la formulación farmacéutica de cladribina y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es inferior a la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- (iv) un periodo libre cladribina en donde no se administra cladribina alguna;
- 35 En donde el periodo de inducción dura hasta 4 meses, o hasta 3 meses o hasta 2 meses; el periodo libre de cladribina (ii) dura hasta 10 meses, o hasta 8 meses o hasta 10 meses; el periodo de mantenimiento (iii) dura hasta 2 meses; el periodo libre de cladribina (iv) dura hasta 10 meses; la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es de 1,7 mg/kg y las etapas (iii) a (iv) se repiten una, dos o tres veces.
- 40 12. Uso según cualquiera de los puntos precedentes en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es de 3,5 mg/kg y la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento es de 1,7 mg/kg.

13. Uso según cualquiera de los puntos precedentes en donde la formulación farmacéutica se administra por vía oral en una dosis diaria de 3 a 30 mg de cladribina.
14. Uso según cualquiera de los puntos precedentes en donde la formulación farmacéutica se administra por vía oral a una dosis diaria de 10 mg de cladribina.
- 5 15. Uso según cualquiera de los puntos precedentes en donde la formulación farmacéutica se administra por vía oral de 1 a 7 días por mes durante el periodo de inducción.
16. Uso según cualquiera de los puntos precedentes en donde las etapas (iii) a (iv) se repiten al menos una o dos veces.
- 10 17. Uso según cualquiera de los puntos precedentes en donde la formulación farmacéutica se administra en combinación con interferón-beta.

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica de cladribina para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva temprana, en donde la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales a continuación:
- 5 (i) un periodo de inducción que dura de 2 meses a 4 meses, en donde dicha formulación farmacéutica de cladribina va a ser administrada y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg a aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un periodo libre de cladribina que dura de 8 meses a 10 meses, en donde no se administra cladribina alguna;
- 10 (iii) un periodo de mantenimiento que dura de 2 meses a 4 meses, en donde dicha formulación farmacéutica de cladribina se va a administrar y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento (iii) es inferior a la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- (iv) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna.
2. Uso de cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva, en donde la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales a continuación:
- 15 (i) un periodo de inducción que dura de 2 meses a 4 meses, en donde dicha formulación farmacéutica de cladribina se va a administrar y donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg a aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un periodo libre de cladribina que dura de 8 meses a 10 meses, en donde no se administra cladribina alguna;
- 20 (iii) un periodo de mantenimiento que dura de 2 meses a 4 meses, en donde dicha formulación farmacéutica de cladribina se va a administrar y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento (iii) es inferior a la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción (i);
- (iv) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna.
3. Formulación farmacéutica de cladribina para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva, en donde la formulación se administra siguiendo las etapas secuenciales a continuación:
- 25 (i) un periodo de inducción que dura de 2 meses a 4 meses, en donde dicha formulación farmacéutica de cladribina se va a administrar y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg a aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un periodo libre de cladribina que dura de 8 meses a 10 meses, en donde no se administra cladribina alguna;
- 30 (iii) un periodo de mantenimiento que dura de 2 meses a 4 meses, en donde dicha formulación farmacéutica de cladribina se va a administrar y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento (iii) es de aproximadamente 1,7 mg/kg;
- (iv) un periodo libre de cladribina en donde no se administra cladribina alguna.
4. Uso de cladribina para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva, en donde la formulación se administra por vía oral siguiendo las etapas secuenciales a continuación:
- 35 (i) un periodo de inducción que dura de 2 meses a 4 meses, en donde dicha formulación farmacéutica de cladribina se va a administrar y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg a aproximadamente 3,5 mg/kg;
- 40 (ii) un periodo libre de cladribina que dura de aproximadamente 8 meses a 10 meses, en donde no se administra cladribina alguna;
- (iii) un periodo de mantenimiento que dura de 2 meses a 4 meses, en donde dicha formulación farmacéutica de cladribina se va a administrar y en donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del periodo de mantenimiento (iii) es de aproximadamente 1,7 mg/kg;

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