

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 931**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4704 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A01N 43/42 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/606 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

C07D 215/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2010 E 10804826 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2458992**

54 Título: **Tratamiento de enfermedad de Crohn con laquinimod**

30 Prioridad:

30.07.2009 US 273167 P

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

30.03.2016

73 Titular/es:

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

(100.0%)

5 Basel Street P.O. Box 3190

49131 Petach-Tikva, IL

72 Inventor/es:

TARCIC, NORA;

HAVIV, ASI;

BLAUGRUND, ERAN y

KAYE, JOEL

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 564 931 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

Tratamiento de enfermedad de Crohn con laquinimod

Antecedentes

5 La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son los dos tipos principales de enfermedad inflamatoria del intestino (EII) -una clasificación genérica de un grupo de trastornos inespecíficos inflamatorios del tubo gastrointestinal (GI) que también incluye la colitis indeterminada (CI). La colitis indeterminada se refiere a hasta un 15 % de los casos de EII, en los que es imposible distinguir entre la EC y la CU. (Kasper, 2008) Tanto la EC como la CU tienden a convertirse en crónicas, y siguen una evolución que se caracteriza por agudizaciones y remisiones completas.

10 La EC puede aparecer en cualquier parte del tubo GI, pero más comúnmente afecta al íleon distal y al colon. Se caracteriza por una inflamación transmural de la pared gastrointestinal, intercalada con áreas "saltadas" de tejido normal, lo que da lugar al aspecto característico, endoscópico y radiográfico, de la enfermedad. En aproximadamente la mitad de los casos, los especímenes de biopsia revelan la histología patognomónica de granulomas no caseosos (Friedman, 2001).

15 Aunque la EC se presenta normalmente como una inflamación intestinal aguda o crónica, el proceso inflamatorio evoluciona hacia uno o dos patrones de enfermedad: un patrón fibroestenótico-obstrutivo o un patrón penetrante-fistuloso, cada uno con diferentes tratamientos y pronósticos (Friedman, 2001).

20 La presentación inflamatoria característica de la enfermedad de Crohn es dolor abdominal, diarrea, fiebre y pérdida de peso, que pueden complicarse debido a fistulización intestinal, obstrucción, o ambos. La formación de fistulas se puede producir en el intestino adyacente, la piel, la vejiga urinaria, u otras localizaciones. La obstrucción, si se presenta, es inicialmente intermitente debido al edema y espasmo de la pared intestinal; la evolución adicional puede dar lugar a cicatrización crónica y formación de estenosis. La enfermedad perianal es habitual, y puede manifestarse como fisura anal, fístula perianal, o abscesos (Friedman, 2001; Wu, 2007).

25 También se pueden producir manifestaciones extraintestinales e incluyen inflamación de articulaciones (por ejemplo, artritis periférica, espondilitis anquilosante), lesiones cutáneas (por ejemplo, eritema nodoso, pioderma gangrenoso), afectación ocular (por ejemplo, iritis, uveítis) y trastornos hepáticos (por ejemplo, esteatosis hepática, colangitis esclerosante primaria) (Friedman, 2001; Wu, 2007).

30 La incidencia de la EC varía con la situación geográfica. Los países nórdicos tales como EE. UU., Reino Unido, Noruega y Suecia tienen las mayores tasas. La incidencia de EC en EE. UU. es de aproximadamente 7 por 100.000. Los países del sur de Europa, Sudáfrica y Australia tienen una menor incidencia, de 0,9 a 3,1 por 100.000. La enfermedad es rara en Asia y Sudamérica (Friedman, 2001).

El pico de edad de aparición de la enfermedad de Crohn se produce en edades comprendidas entre los 15 y los 30 años, con un segundo pico para edades comprendidas entre 60-80 años (Friedman, 2001).

35 La causa fundamental de la EC es desconocida. Existen cuatro factores básicos que afectan a la fisiopatología de la EC: genética, desregulación del sistema inmunitario, disfunción de barrera epitelial y la constitución de la flora microbiana. Las pruebas sugieren que la predisposición genética da lugar a una respuesta inmunitaria intestinal no regulada a un ambiente, componente de la dieta o agente infeccioso (Friedman, 2001; Wen, 2004). Existe una serie de estudios que sugieren que la EC es una enfermedad mediada por los linfocitos T auxiliares 1 (Th-1) y que la excesiva actividad de estos linfocitos T auxiliares da lugar a la producción de una amplia variedad de citocinas proinflamatorias [que incluyen la interleucina (IL)-1, IL-2 y el factor de necrosis tumoral (TNF)-α] y un desequilibrio entre la reactividad proinflamatoria y antiinflamatoria, es un componente esencial de la EC (Hendrickson, 2002). Sin embargo, no se ha identificado ningún antígeno inductor.

40 En ausencia de una prueba de diagnóstico clave, el diagnóstico de la enfermedad de Crohn se basa en hallazgos endoscópicos, radiográficos y patológicos que documentan características transmurales o granulomatosas focales asimétricas. Las anomalías de laboratorio incluyen marcadores de inflamación no específicos tales como una mayor velocidad de sedimentación y proteína C reactiva (PCR). En los casos más graves, los hallazgos pueden incluir hipoalbuminemia, anemia, y leucocitosis (Friedman, 2001; Wu, 2007).

45 No existe un tratamiento definitivo o cura para la EC. Los principales objetivos terapéuticos son la reducción de los signos y síntomas, la inducción y el mantenimiento de la remisión y, lo más importante, la prevención de la evolución de la enfermedad y las complicaciones.

50 La sulfasalazina y otros agentes de ácido 5-aminosalicílico, antibióticos tal como metronidazol y ciprofloxacina, corticoesteroides, inmunosupresores tales como azatioprina y 6-mercaptopurina y agentes biológicos tales como agentes anti-TNFα y anti-integrinas, que evitan la infiltración de leucocitos, han demostrado ser útiles en la inducción de la remisión y/o en su mantenimiento (Targan, 1977; Hanauer, 2002; Colombel, 2007; Ghosh, 2003; Sandborn, 2005; Schreiber, 2005; Schreiber, 2007; Kozuch, 2008). Muchas de estas especialidades farmacéuticas, sin embargo, solamente son moderadamente eficaces, y están asociados con efectos secundarios difíciles (Hommes, 2003;

Thomas, 2004; Colombel, 2004; Van Assche, 2005; Vermeire, 2003; Sweetman, 2006). Además, los nuevos agentes biológicos tienen una vía de administración parenteral relativamente poco práctica. Existe, por lo tanto, una clara necesidad de tratamientos alternativos con mejores perfiles de riesgo-beneficio y una vía de administración más cómoda que las opciones disponibles en la actualidad.

5 Se divulga un procedimiento para tratar la enfermedad de Crohn usando laquinimod. Laquinimod es un compuesto sintético novedoso con alta biodisponibilidad oral que se ha sugerido como una formulación oral para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) con recaídas y remisiones. Laquinimod y su forma de sal de sodio se describen, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. N.º 6.077.851. No se ha informado de los efectos de laquinimod sobre la enfermedad de Crohn.

10 El documento WO2007146331 divulga una composición que comprende una mezcla de polipéptidos en forma de una sal de tannato en el que cada polipéptido es un copolímero del aminoácido ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina, los procedimientos y la preparación de los mismos.

El documento US200804382 divulga el uso de inhibidores alfa 4 en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y asma.

15 **Sumario de la invención**

Esta solicitud también proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece la enfermedad de Crohn que comprende laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz para el tratamiento de un sujeto que padece la enfermedad de Crohn.

Descripción detallada de la invención

20 La presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende laquinimod para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece la enfermedad de Crohn.

Preferentemente, el tratamiento comprende administrar periódicamente al sujeto una cantidad de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo eficaz para tratar al sujeto.

25 En un modo de realización, la cantidad de laquinimod es eficaz para reducir un síntoma de la enfermedad de Crohn en el sujeto, inducir una respuesta clínica, inducir o mantener una remisión clínica, inhibir la progresión de la enfermedad, o inhibir una complicación de la enfermedad en el sujeto.

En otro modo de realización, la cantidad de laquinimod es eficaz para reducir la puntuación del índice de actividad de la enfermedad de Crohn del sujeto, disminuir el nivel de la proteína C reactiva del sujeto, disminuir el nivel de calprotectina fecal del sujeto, o reducir el número de fístulas de drenaje abiertas en el sujeto.

30 En un modo de realización, la cantidad de laquinimod es eficaz para reducir la dependencia del sujeto de los esteroides.

En un modo de realización, la puntuación del índice de actividad de la enfermedad de Crohn del sujeto se reduce en al menos 100 puntos. En otro modo de realización, la puntuación del índice de actividad de la enfermedad de Crohn del sujeto se reduce a menos de 150 puntos.

35 En un modo de realización, el número de fístulas de drenaje abiertas del sujeto disminuye en al menos un 50 % en comparación con antes del comienzo de la administración periódica.

En un modo de realización, la administración periódica es oral.

40 En un modo de realización, la cantidad se administra con una unidad de dosis de 0,5 mg de laquinimod. En otro modo de realización, la administración periódica es una administración diaria. En otro modo de realización, la cantidad de laquinimod es de 0,5-2,0 mg/día. En otro modo de realización, la cantidad de laquinimod es de 1,0 mg/día. En otro modo de realización, la cantidad de laquinimod es de 1,5 mg/día. En otro modo de realización más, la cantidad de laquinimod administrada es de 2,0 mg/día.

45 En un modo de realización, una dosis de carga de una cantidad diferente de la dosis deseada se administra durante un periodo de tiempo al principio de la administración periódica. En otro modo de realización, una dosis de carga doble de la cantidad de la dosis deseada se administra durante un periodo de tiempo al principio de la administración de la administración periódica. En otro modo de realización, una dosis de carga de una cantidad diferente de la dosis deseada se administra durante dos días al principio de la administración periódica. En otro modo de realización más, una dosis de carga doble de la cantidad de la dosis deseada se administra durante dos días al principio de la administración periódica.

50 En un modo de realización, el sujeto tenía enfermedad de Crohn activa de moderada a grave antes de la administración de laquinimod. En otro modo de realización, el sujeto sometido a una cirugía tenía un parámetro de índice de actividad de la enfermedad de Crohn de 220-450 antes de la administración de laquinimod. En otro modo de

realización, el sujeto tenía un nivel de proteína C reactiva por encima de 5 mg/l antes de la administración de laquinimod. En otro modo de realización, el diagnóstico del sujeto antes de la administración había excluido la colitis indeterminada. En otro modo de realización más, el diagnóstico del sujeto antes de la administración había excluido la colitis ulcerosa.

5 En un modo de realización, la administración periódica continúa durante al 8 semanas o mas.

En un modo de realización, laquinimod está en forma de laquinimod sodio.

En un modo de realización, el sujeto es un ser humano.

En un modo de realización, el procedimiento comprende además la administración de ácido 5-aminosalicílico, antibióticos, corticoesteroides, inmunosupresores, o agentes biológicos incluyendo agentes TNF α y anti-integrinas.

10 Esta solicitud también proporciona el uso de laquinimod en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que padece la enfermedad de Crohn.

Todas las combinaciones de los diversos elementos descritos en el presente documento están dentro del alcance de la invención.

15 Una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod como se usa en esta solicitud incluye litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, manganeso, cobre, cinc, aluminio y hierro. Las formulaciones salinas de laquinimod y el procedimiento para preparar las mismas se describen, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. N° 2005/0192315 y la publicación de solicitud internacional PCT N.º WO 2005/074899, cada una de las cuales se incorpora por referencia por la presente.

20 Una unidad de dosificación puede comprender un único compuesto o mezclas de compuestos del mismo. Una unidad de dosificación se puede preparar para formas de dosificación oral, tales como comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos y gránulos.

25 Se puede administrar laquinimod en mezcla con diluyentes, cargas, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados conjuntamente en el presente documento como un vehículo farmacéuticamente aceptable) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración destinada y como es consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales. Preferentemente, la unidad estará en una forma adecuada para administración oral. Se puede administrar laquinimod solo, pero, en general, se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y se administran conjuntamente en forma de comprimido o cápsula, liposoma, o como un polvo aglomerado. Los ejemplos de vehículos sólidos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, gelatina y agar. Se pueden formular fácilmente cápsulas o comprimidos y pueden ser fáciles de tragar o masticar; otras formas sólidas incluyen gránulos, y polvos en masa. Los comprimidos pueden contener aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo y agentes de fusión adecuados.

30 Los ejemplos específicos de las técnicas, vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas de dosificación oral de la presente invención se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de los EE. UU. N° 2005/0192315, publicación de la solicitud internacional PCT N.º WO 2005/074899, WO 2007/047863, y el documento WO 2007/146248, cada una de las cuales se incorpora por referencia por la presente.

35 Las técnicas generales y composiciones para preparar formas de dosificación útiles en la presente invención se describen en las siguientes referencias: 7 Modern Pharmaceutics, capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman *et al.*, 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2ª edición (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). Estas referencias se incorporan en su totalidad en el presente documento por referencia en esta solicitud.

40 Los comprimidos pueden contener aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo y agentes de fusión adecuados. Por ejemplo, para administración oral en forma de unidad de dosificación de un comprimido o cápsula, se puede combinar el componente de fármaco activo con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico y oral, tal como lactosa, gelatina, agar, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina y similares. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, almidón de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma de tragacanto o alginato de sodio, povidona, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación

incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, talco y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón y similares.

Términos

5 Como se usa en el presente documento, y a menos que se establezca de otro modo, cada uno de los siguientes términos tendrá la definición expuesta a continuación.

Una "cantidad" o "dosis" de laquinimod medida en miligramos se refiere a los miligramos de ácido de laquinimod presentes en una preparación, independientemente de la forma de la preparación.

10 Como se usa en el presente documento, una "dosis de carga" se refiere a una dosis mayor inicial de un fármaco que se puede administrar al principio de un ciclo de tratamiento antes de descender por debajo de una "dosis deseada" o "dosis de mantenimiento" menor.

15 Como se usa en el presente documento, "el parámetro de índice de actividad de la enfermedad de Crohn" o "CDAI" es una herramienta de investigación desarrollada por WR Best y sus colaboradores del Midwest Regional Health Center de Illinois, en 1976 (Best, 1976) para cuantificar los síntomas de pacientes con enfermedad de Crohn. El índice es el instrumento más usado para evaluar la actividad de la enfermedad de Crohn (Best, 1976; Best, 1979; Sandborn, 2002) y consiste en ocho factores/variables.

Las ocho variables se suman después del ajuste con un factor de ponderación. Los componentes del CDAI y los factores de ponderación la composición se muestran en la siguiente tabla:

Variable clínica o de laboratorio	Factor de ponderación
Número de líquido o heces blandas (suma de cada día durante 7 días)	X 2
Dolor abdominal (corregido en 0-3 por la gravedad) (suma de cada día durante 7 días)	X 5
Buen estado general, evaluado subjetivamente desde 0 (bien) a 4 (muy mal) (suma de cada día durante 7 días)	X 7
Presencia de complicaciones de la enfermedad de Crohn	X 20
Uso de difenoxilato o loperamida para la diarrea durante las últimas semana (0 = no, 1 = si)	X 30
Presencia de una masa abdominal (0 como ninguna, 2 como cuestionable, 5 como definitiva)	x 10
Desviación absoluta de hematocrito del 47 % en hombres y 42 % en mujeres	X 6
Porcentaje desviación del peso estándar	X 1

20 Las primeras 4 de estas variables y la presencia de fiebre superior a 37,8°C, se autonotifica en el diario del sujeto, las 4 restantes se evalúan en la visita del estudio. La evaluación de la altura y el en estándar se basan en las tablas normalizadas de altura-peso.

25 Las puntuaciones CDAI oscilan en un intervalo de 0 a aproximadamente 600 donde cuanto mayor sea la puntuación, más activa es la enfermedad. Un puntuación CDAI de menos de 150 puntos indica "remisión clínica" de la enfermedad de Crohn, entre 150 a 219 puntos indica "enfermedad de Crohn activa leve", entre 220 a 450 puntos indica "enfermedad de Crohn activa moderada" y de más de 450 puntos indica "enfermedad de Crohn activa grave".

30 "Respuesta clínica" quiere decir que los síntomas de la enfermedad de Crohn del sujeto han disminuido en gravedad y/o en número. "Remisión clínica" quiere decir que los síntomas de la enfermedad de Crohn del sujeto han disminuido en gravedad y/o en número hasta por debajo de un nivel definido, por ejemplo, por debajo de 150 puntos de la escala CDAI. "Remisión clínica" y "respuesta clínica" se pueden medir de acuerdo con las directrices del borrador de la EMEA sobre el desarrollo de nuevos especialidades farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Las directrices de la a EMEA definen la "remisión clínica" como la reducción en la puntuación CDAI hasta una puntuación total por debajo de 150 puntos y "respuesta clínica" si se ha logrado la remisión o se ha observado una reducción de al menos 100 puntos en la puntuación CDAI total, en comparación con el valor de referencia al finalizar el periodo de tratamiento (EMEA, 2007).

35 "Colitis indeterminada" o "CI" se usa clínicamente en pacientes con alguna forma de enfermedad inflamatoria intestinal en los que no se ha realizado un diagnóstico claro de colitis ulcerosa (CU) o enfermedad de Crohn (EC), en

colonoscopia o biopsia colónica antes de la colectomía. Aunque algunos pacientes diagnosticados con colitis indeterminada acaban desarrollando CU o EC, los estudios han demostrado que durante una mediana de seguimiento de 10 años, muchos pacientes retienen el diagnóstico de colitis indeterminada. (Guindi, 2004)

5 "Inhibición" de la progresión de la enfermedad o la complicación de la enfermedad en un sujeto quiere decir prevenir o reducir la progresión de la enfermedad y/o la complicación de la enfermedad en el sujeto.

10 Como se usa en el presente documento, "proteína C reactiva" o "CRP" es un mediador de enfermedades inflamatorias cuyos niveles aumentan en condiciones de recurrencia inflamatoria aguda y se normalizan rápidamente una vez la inflamación remite. La enfermedad de Crohn se puede caracterizar de acuerdo con el comportamiento de la enfermedad comportamiento: predominantemente no estenósica y no penetrante (inflamatoria), estenósica o penetrante (Silverberg, 2005). El origen de los síntomas tal como diarrea, fatiga, o dolor abdominal (afecta a la puntuación CDAI) puede ser multifactorial y no se correlacionan necesariamente con la existencia de lesiones inflamatorias prominentes del tubo gastrointestinal (GI). La enfermedad de Crohn predominantemente no estenósica y no penetrante (inflamatoria) se puede caracterizar por niveles altos de CRP. Por lo tanto, la CRP puede servir como marcador sustituto para el seguimiento de la actividad de la enfermedad inflamatoria y de la respuesta al tratamiento (Solem, 2005; Denis, 2007; Chamouard, 2006).

15 Como se usa en el presente documento, "calprotectina" es una proteína antimicrobiana de unión al calcio y cinc liberada por granulocitos. Esta proteína se pueden detectar en las heces y su concentración refleja el número de leucocitos polimorfonucleares (PMN), que migran a la luz del intestino. Por lo tanto, se considera un biomarcador de la inflamación intestinal.

20 Como se usa en el presente documento, "eficaz" cuando se refiere a una cantidad de laquinimod, se refiere a la cantidad de laquinimod, que es suficiente para proporcionar una respuesta terapéutica deseada sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) acorde con una proporción beneficio/riesgo razonable cuando se usa en la manera de la presente invención.

25 Como se usa en el presente documento, "tratar" engloba, por ejemplo, inducir la inhibición, regresión, o estasis del trastorno.

30 Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o excipiente que es adecuado para su uso con seres humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) acorde con una proporción beneficio/riesgo. Puede ser un disolvente, agente de suspensión o vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración de los presentes compuestos al sujeto.

Se entiende que cuando se proporciona un intervalo de parámetros, todos los números enteros dentro de ese intervalo, y décimas de los mismos, también se proporciona por la invención. Por ejemplo, "un 5-10 %" incluye el 5,0 %, el 5,1 %, 5,2 %, 5,3 %, 5,4 %, etc. hasta el 10.0 %.

35 La presente invención se entenderá mejor por referencia a los Detalles experimentales que siguen, pero los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados sólo son ilustrativos de la invención como se describe más completamente en las reivindicaciones que siguen a continuación.

Detalles experimentales

Ejemplo 1: Ensayos clínico (Fase IIa) - Evaluación de laquinimod oral en la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave

40 Se llevo a cabo un ensayo en fase IIa, estudio multicéntrico, aleatorizado, doblemente enmascarado controlado por placebo con cohortes secuenciales de búsqueda de intervalo de dosificación para evaluar dosis crecientes de laquinimod en la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave.

Título del estudio

45 Estudio de observación en Fase IIa, multicéntrico, aleatorizado, doblemente enmascarado controlado por placebo con cohortes secuenciales de búsqueda de intervalo de dosificación para evaluar la seguridad, tolerabilidad y efecto clínico de la administración de una sola dosis escalada de laquinimod en la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave.

Países participantes y número de centros

50 Europa (Bélgica, Francia, Italia, Países Bajos, España, Polonia y Reino Unido), Israel y Sudáfrica en aproximadamente 50 centros.

Número de sujetos

Existen 4 cohortes secuenciales distintas con aproximadamente 45 sujetos en cada una de las cohortes, aleatorizadas

en una proporción 2:1 (-30 sujetos tratados con laquinimod y -15 tratados con placebo). En términos generales se ha incluido un máximo de -180 pacientes con enfermedad de Crohn.

Especialidad farmacéutica en fase de investigación (IMP) y dosificación

5 Se administran por vía oral una vez al día una o más cápsulas que contienen 0,5 mg de laquinimod y/o placebo idéntico:

1ª cohorte - laquinimod 0,5 mg (1 x 0,5) o placebo idéntico;

2ª cohorte - laquinimod 1,0 mg (2 x 0,5) o placebo idéntico;

3ª cohorte - laquinimod 1,5 mg (3 x 0,5) o placebo idéntico; y

4ª cohorte - laquinimod 2,0 mg (4 x 0,5) o placebo idéntico.

10 Se prepararon cápsulas de laquinimod de 0,5 mg usando 0,534 mg de laquinimod sodio por cápsula (que equivale a 0,5 mg de laquinimod ácido). Las cápsulas se prepararon usando una mezcla proporcional a las cápsulas de 0,6 mg descritas en la solicitud internacional PCT N.º PCT/US2007/013721 (WO 2007/146248). Las cápsulas se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud internacional PCT N.º PCT/US2007/013721 (WO 2007/146248), que se incorpora en el presente documento por referencia en esta solicitud.

15 Una pauta posológica de carga que dobla la dosis de mantenimiento/deseada se administra durante los dos primeros días de tratamiento con fármaco de estudio. A continuación, comenzando en el día 3, se administra la dosis diaria de mantenimiento /deseada.

20 La Tabla 1 resume el número de cápsulas y dosis total que se administran diariamente para cada uno de las 4 cohortes del estudio, en diferentes puntos temporales a lo largo de todo el periodo de tratamiento. "BID" indica que la dosis se administra dos veces al día. "q.d." indica que la dosis se administra una vez al día.

Cohorte	Día 1		Día 2		A partir del día 3	
	cápsulas de 0,5 mg/plc por día	Dosis/día	cápsulas de 0,5 mg/plc por	Dosis/día	cápsulas de 0,5 mg/plc por	Dosis/día
1	1+1 (BID)	1 mg/placebo	1 + 1 (BID)	1 mg/placebo	KQD)	0,5 mg/placebo
2	2+2 (BID)	2 mg/placebo	2 + 2 (BID)	2 mg/placebo	2 (q.d.);	1 mg/placebo
3	3+3 (BID)	3 mg/placebo	3+3 (BID)	3 mg/placebo	3 (q.d.);	1,5 mg/placebo
4	4+4 (BID)	4 mg/placebo	4 + 4 (BID)	4 mg/placebo	4 (q.d.);	2 mg/placebo

Tabla 1

25 Los sujetos deben rellenar tarjetas diarias CDAI para cada día del periodo de selección y, en caso de ser aleatorizado, cada día del tratamiento y periodo de seguimiento. Las puntuaciones obtenidas a partir de los siete diarios consecutivos completados antes de la visita inicial y para cada una de las semanas 1, 2, 4, 6, 8 y 12 contribuyen a la puntuación CDAI total de cada uno de los puntos temporales.

El tratamiento de referencia anterior autorizado se mantiene estable a lo largo de todo el estudio (incluyendo el periodo de seguimiento, como se define en el presente documento).

Duración del estudio

Cada cohorte (grupo de dosis) se evalúa durante un máximo de 14 semanas

30 Selección: entre 1-2 semanas

Periodo de tratamiento: 8 semanas

Periodo de seguimiento: 4 semanas

Población del estudio

35 Sujetos con enfermedad de Crohn (EC) de moderada a grave determinada mediante la puntuación de un parámetro de índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) de 220-450 (inclusive).

Diseño del estudio

40 Este estudio en Fase IIa, aleatorizado, doblemente enmascarado controlado por placebo con cohortes secuenciales de búsqueda de intervalo de dosificación para evaluar la seguridad, tolerabilidad y efecto clínico de la administración de una sola dosis escalada de laquinimod en la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es el primer estudio que evalúa la seguridad, tolerabilidad y eficacia de laquinimod en sujetos con EC activa.

Este estudio investiga laquinimod en dosis de 0,5, 1,0, 1,5 y 2,0 mg al día. Cada dosis se estudia secuencialmente en una cohorte distinta.

Se evalúan los sujetos para determinar su elegibilidad para el estudio de 1 a 2 semanas antes del inicio.

5 Se asignaron a cada cohorte aproximadamente 45 sujetos idóneos. Los sujetos se aleatorizaron inicialmente en una proporción de 2:1 en uno de los dos grupos de tratamiento siguientes:

1. Laquinimod oral (~30 sujetos).
2. Placebo oral idéntico (-15 sujetos).

Cada cohorte sucesiva se selecciona/aleatoriza solamente cuando se han cumplido las dos condiciones siguientes:

- 10
1. Aleatorización de al menos 45 sujetos para la cohorte anterior y cierre de la selección y aleatorización de la cohorte anterior.
 2. Resolución de un comité de seguridad para proceder con el siguiente nivel de dosis.

Esto resolución se basa en la revisión de los datos de al menos 15 sujetos que han completado al menos 4 semanas de tratamiento en la cohorte anterior, así como el resto de datos obtenidos en el estudio para cualquiera de las cohortes anteriores.

15 Se informa a todos los investigadores del estudio del cierre de la selección y/o aleatorización de la cohorte anterior, y de la apertura de la siguiente cohorte/nivel de dosis. Todos los sujetos de la fase de selección se dejan aleatorizar (si son idóneos) a la cohorte anterior o a la siguiente cohorte, lo que está abierto en la visita de aleatorización/inicio.

20 El comité de seguridad puede determinar en cualquiera de estas evaluaciones de seguridad que se ha alcanzado una toxicidad limitante de la dosis (TLD). Los criterios de la TLD no están establecidos y se basan exclusivamente en el mejor criterio médico del comité de seguridad.

En el caso de alcanzar una toxicidad limitante de la dosis, el comité de seguridad tiene las siguientes opciones de decisión:

1. Completar la cohorte actual sin pasar al siguiente nivel de dosis/cohorte; y
2. Terminar el estudio de inmediato.

25 Se realizan visitas al consultorio programadas en la selección, punto de partida y en las semanas 1, 2, 4, 6, y 8. Se interrumpe el tratamiento con laquinimod/placebo en la visita de la semana 8, y se realiza una visita de seguimiento/finalización del estudio en la semana 12. Los sujetos que interrumpen anticipadamente el fármaco del estudio antes de visita de la semana 8 van a una visita de seguimiento de terminación en las 4 semanas (28 días) posteriores a la interrupción del fármaco del estudio.

30 Se pueden realizar consultas no programadas por seguridad o por cualquier otro motivo en cualquier momento durante el estudio.

Durante el periodo del estudio, la puntuación CDAI se evalúa junto con las pruebas rutinarias de laboratorio de seguridad y análisis FC.

35 Basándose en los estudios farmacocinéticos previos, laquinimod alcanza el estado estacionario tras administración durante aproximadamente 10-12 días de dosis de mantenimiento diaria. Para disminuir el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario y disminuir potencialmente el tiempo hasta la respuesta, se usa un régimen de dosis de carga descrito a continuación para permitir que los niveles estacionarios se alcancen al cabo de 6-7 días aproximadamente.

40 Se proporciona un régimen de dosis de carga de fármaco del estudio durante los dos primeros días de tratamiento (día 1/inicio y posteriormente). La primera dosis de carga del estudio se administra en el centro. La dosis de carga dobla la dosis deseada durante los dos primeros días y se administra dos veces al día (b.i.d.) con un intervalo entre la dosis de 12 horas. A continuación, comenzando en el día 3, la pauta posológica de la dosis deseada una vez al día (QD) (véase la tabla 1):

1. Día 1 (valor de referencia): dosis de carga del fármaco (dosis deseada a las 0 horas, en el centro, y dosis deseada a las 12 horas). La dosis total es dos veces la dosis deseada.
- 45 2. Día 2: dosis de carga de fármaco del estudio (dosis deseada a las 0 horas, y dosis deseada a las 12 horas). La dosis total es dos veces la dosis deseada.
3. Día 3: Dosis deseada/de mantenimiento de fármaco del estudio.

El tratamiento de referencia anterior autorizado se mantiene estable a lo largo de todo el estudio (incluyendo el periodo

de seguimiento, como se define en el presente documento).

Análisis farmacocinético

Subestudio farmacocinético (FC) - Estudio auxiliar realizado en un subconjunto de centros

5 Muestras de sangre para análisis FC - perfil 24 h - se recogen de los sujetos de la primera cohorte (0,5 mg/placebo) en la semana 4.

Se recoge una predosis de la primera cohorte (0,5 mg/placebo) en la semana 1 como parte del examen del curso del estado estacionario.

Estudio FC de población(FCP)

10 Se recogen muestras de sangre para la evaluación de FCP en las semanas 2 y 8 de todos los sujetos en todas las cohortes. Se recoge una muestra antes de la dosis y una sola muestra en el intervalo de tiempo después de la administración de la dosis dentro de 0,5 a 6 horas.

Subestudio farmacogenético

Se recogen muestras de sangre para el subestudio farmacogenético de todos los sujetos que firmaron el consentimiento informado separado y tras la aprobación del comité ético (CE).

15 *Medicaciones concomitantes autorizadas durante el estudio*

20 En general, la dosis de medicación concomitante autorizada se mantiene estable a lo largo de todo el estudio (incluyendo el periodo de seguimiento). Cualquier nuevo medicamento/tratamiento para EC o aumento de la dosis no autorizado por el protocolo, a lo largo de todo el periodo de tratamiento del estudio, da como resultado una infracción grave del protocolo y se consideran como un fracaso terapéutico. La disminución en la dosis o pauta de dosis, no autorizada por el protocolo, también da como resultado una infracción grave.

Cualquier cirugía EC, tratamiento biológico o nuevo fármaco inmunosupresor o citotóxico, a lo largo de todo el periodo de tratamiento del estudio, se considera como fracaso terapéutico y da como resultado la interrupción prematura.

Compuestos 5-ASA

El uso de compuestos 5-ASA se mantiene estable a lo largo de todo el estudio.

25 Antibióticos

El uso de antibióticos para el tratamiento de la enfermedad de Crohn se mantiene estable a lo largo de todo el ensayo. Se permite la gestión de infecciones agudas (no relacionados con la enfermedad de Crohn).

Corticosteroides

La dosis de corticoesteroides orales permanece estable a lo largo de todo el estudio:

- 30
1. Corticoesteroides sistémicos orales - un aumento o disminución de prenisolona no superior a 2,5 mg/día (o equivalente) en comparación con el valor de referencia.
 2. Budesonida - no se permite ningún cambio en comparación con el valor de referencia.
 3. Se permite una dosis IV o IM de corticoesteroide o bien en corticoesteroide en enemas.

Immunosupresores

35 El tratamiento inmunosupresor autorizado por el protocolo (AZA/6MP/MTX) se mantiene estable a lo largo de todo el estudio. No se autoriza la adición de nuevo fármaco inmunosupresor

Otros

1. Se permiten fármacos antidiarreicos, analgésicos, AINE y preparaciones tópicas (incluyendo esteroides tópicos dermatológicas, oftalmológicos o inhalados).
- 40 2. El uso de los probióticos se mantiene estable a lo largo de todo el estudio.

Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de inclusión

Los sujetos deben cumplir todos los criterios de inclusión para ser idóneos:

ES 2 564 931 T3

1. Varones y mujeres 18-75 años de edad (inclusive).
2. Sujetos diagnosticados con la enfermedad de Crohn durante al menos 3 meses antes de la selección, que se ha documentado de forma apropiada y respaldado con endoscopia o radiología (un plazo de 36 meses antes de la selección y después de una resección quirúrgica), o cirugía.
- 5 3. Pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a grave determinada mediante la puntuación CDAI de 220-450 (inclusive).
4. Sujetos con niveles de proteína C reactiva (CRP) superiores a 5 mg/l en la selección o cualquier momento entre la selección y el inicio, incluyendo el valor de referencia, o bien, evidencia endoscópica documentada de ulceraciones en la mucosa durante 4 semanas antes del inicio.
- 10 a. Las pruebas de ulceraciones mucosas se definen como la presencia de al menos 2 úlceras ≥ 10 mm.
b. La documentación incluye el informe de endoscopia con foto o vídeo de soporte.
5. Sujetos que quieren y pueden proporcionar un consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión

Cualquiera de los siguientes excluye al sujeto de entrar en el estudio:

- 15 1. Sujetos con un diagnóstico de colitis indeterminada.
2. Sujetos con resultados positivos en coprocultivo para patógenos entéricos (ensayo de toxinas de salmonella, sigela, yersinia, campylobacter o clostridia difficile) durante la selección.
3. Sujetos que se habían sometido a cirugía intestinal dentro de los 3 meses anteriores al cribado o con cirugía programada planeada u hospitalización durante el transcurso del estudio (que pueden interferir con el cumplimiento o resultado del estudio).
- 20 4. Sujetos con síndrome del intestino corto clínicamente significativo.
5. Sujetos con síntomas obstructivos GI clínicamente significativos.
6. Sujetos con abscesos intrabdominales.
7. Sujetos con fístula con pruebas clínicas o radiológicas de absceso.
- 25 8. Sujetos con ileostomía, colostomía o que reciben nutrición parenteral.
9. Sujetos con afección quirúrgica o médica clínicamente significativa o inestable que, en opinión del investigador, impediría una participación en el estudio segura y completa, determinada por antecedentes médicos, exploraciones físicas, ECG, pruebas en laboratorio u obtención de imágenes. Tales afecciones pueden incluir:
 - a. Un trastorno cardiovascular o pulmonar que no se puede controlar bien mediante tratamiento estándar permitido por el protocolo del estudio.
 - 30 b. Enfermedades renales, metabólicas o hematológicas.
 - c. Cualquier forma de hepatopatía aguda o crónica.
 - d. Estado positivo frente al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) conocido.
 - e. Infección sistémica en el cribado.
 - 35 f. Antecedentes familiares de síndrome de QT largo.
 - g. Antecedentes drogadicción y/o alcoholismo.
 - h. Un importante trastorno psiquiátrico actual.
10. Sujetos con una elevación sérica $\geq 2x$ el límite superior de normalidad (LSN) de cualquiera de los siguientes en el cribado. ALT, AST, GGT, ALKP o bilirrubina directa.
- 40 11. Un intervalo QTc que es > 500 ms (de acuerdo con el resultado de la máquina), obtenido a partir de:
 - a. Dos registros de ECG en la visita de cribado o
 - b. El valor medio calculado a partir de 2 registros de ECG de referencia.

12. Los sujetos con antecedentes de alguna neoplasia en el último año, antes del cribado, excluyendo carcinoma basocelular.
13. Sujetos tratados con corticoesteroides orales (por ejemplo prednisolona/budesonida), que han iniciado este tratamiento con menos de 4 semanas antes del cribado.
- 5 14. Los sujetos tratados con más de 20 mg/día de prednisolona (o equivalente) o budesonida > 6 mg/día para EC en la selección, o cuya pauta de dosificación de corticoesteroide no es estable durante al menos 2 semanas antes del punto de partida. [dosis estable definida como un aumento o disminución \leq 2,5 mg de prednisolona (o equivalente), sin cambios en budesonida y sin administración IV o IM de esteroides, en las últimos 2 semanas antes del inicio].
- 10 15. Sujetos tratados con 5-ASA sin dosis estable durante al menos 2 semanas antes del cribado.
16. Sujetos tratados con antibióticos para EC sin una dosis estable durante al menos 2 semanas antes la selección.
17. Sujetos tratados con 6-MP, AZA o MTX, que han iniciado este tratamiento dentro de las 12 semanas antes del cribado o sin una dosis estable durante al menos 6 semanas antes del cribado.
- 15 18. Los sujetos tratados con Anti-TNF en las 4 semanas previas al cribado [el porcentaje de sujetos tratados previamente con fármacos anti-TNF se limita a aproximadamente el 60 % de sujetos aleatorizados para cada cohorte. Se notifica a todos los investigadores principales del centro por el patrocinador cuándo se ha alcanzado el cupo de tratamiento previo con fármacos anti-TNF para cada cohorte].
19. Sujetos tratados con ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetilo o talidomida dentro de los 2 meses antes del cribado.
- 20 20. Sujetos tratados con natalizumab dentro de las 6 semanas previas al cribado.
21. Sujetos que han usado cualquier otro medicamento en investigación dentro de los 3 meses antes del cribado.
22. Uso de inhibidores de CYP3A4 dentro de las 2 semanas antes a la visita de referencia (1 mes para fluoxetina).
23. Uso de amiodarona dentro de los 2 años antes de la visita de cribado.
24. Mujeres que están embarazadas o en periodo de lactancia en el momento del cribado, o que pretenden estarlo durante el periodo del estudio.
- 25 25. Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no practican un procedimiento de regulación de la natalidad. Los procedimientos de regulación de la natalidad aceptables en este estudio son: esterilización quirúrgica, dispositivos intrauterinos, anticonceptivos orales, parches anticonceptivos, anticonceptivos inyectables de acción prolongada, vasectomía de la pareja, un procedimiento de protección doble (preservativo o diafragma con espermicida).
- 30 26. Una hipersensibilidad a fármaco conocida que pueda impedir la administración del fármaco del estudio, tal como hipersensibilidad a: manitol, meglumina o estearil fumarato de sodio.
27. Sujetos que no pueden cumplir el programa planeado de las visitas del estudio y procedimientos del estudio.

Criterios de retirada/fracaso del tratamiento

- 35 1. En la dirección del investigador, un sujeto que no responde al protocolo de tratamiento se retira del estudio.
2. La profilaxis anticitotóxica para la enfermedad de Crohn (cualquier medicamento/tratamiento nuevo o incremento de dosis, no permitido por el protocolo) a lo largo de todo el periodo de tratamiento del estudio, da como resultado una importante infracción del protocolo y se considera un fracaso terapéutico.
- 40 3. Cirugía EC, tratamiento biológico con nuevo fármaco inmunosupresor o citotóxico, a lo largo de todo el periodo de tratamiento del estudio, se considera como fracaso terapéutico y da como resultado la interrupción prematura. La cirugía de EC, tratamiento biológico o nuevos fármacos inmunosupresores, a lo largo de todo el periodo de tratamiento del estudio, se consideran un fracaso terapéutico y dan como resultado la interrupción anticipada del tratamiento.

Plan de control y reglas de detención de seguridad

- 45 En cualquiera de los acontecimientos enumerados a continuación, la participación del sujeto en el estudio se interrumpe de inmediato. El sujeto se sigue hasta la resolución o estabilización de los síntomas o anomalías de laboratorio:
 1. Cualquier incremento de ALT o AST hasta ≥ 3 veces el LSN, combinado con bien una elevación $\geq 1,5$ veces el LSN

de RNI o una elevación ≥ 2 veces el LSN de la bilirrubina total.

2. Cualquier incremento de ALT o AST hasta ≥ 3 veces el LSN, con aparición de empeoramiento de fatiga, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho o dolor a la palpación, fiebre, sarpullido, o eosinofilia.
- 5 3. Cualquier incremento en Alt o AST hasta niveles ≥ 5 pero < 8 veces el LSN, que es persistente durante ≥ 2 semanas de medidas repetidas.
4. Cualquier incremento en ALT o AST hasta niveles ≥ 8 veces el LSN.

Criterio de valoración

Efecto clínico

10 Los criterios de valoración de la eficacia exploratoria del estudio se eligen de acuerdo con las directrices de redacción de la EMEA para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa/inducción de la remisión (EMEA, 2007)

1. Porcentaje de sujetos en remisión clínica (puntuación total CDAI < 150) en las semanas 4, 6, 8 y 12.
2. Porcentaje de sujetos que responden al tratamiento (disminución del valor de referencia en al menos 100 puntos en la puntuación CDAI o remisión) en la semana 4, 6, 8 y 12.
3. Tiempo hasta la remisión.
- 15 4. Tiempo hasta la respuesta.
5. Cambio en el valor de la proteína C reactiva (CRP) desde el valor de referencia en las semanas 2, 4, 6, 8 y 12.
6. Cambio en la calprotectina fecal desde el valor de referencia en las semanas 2, 4, 6, 8 y 12.
7. Porcentaje de sujetos con una disminución del valor de referencia de al menos un 50 % en el número de fístulas abiertas con drenaje.

20 Seguridad/tolerabilidad

1. Acontecimientos adversos (AA).
2. Valores de laboratorio clínicos.
3. Constantes vitales.
4. ECG.
- 25 5. Proporción de pacientes que interrumpen de manera prematura el tratamiento.
6. Proporción de pacientes que interrumpen de manera prematura el tratamiento debido a los AA.
7. Tiempo hasta la interrupción prematura del tratamiento.
8. Tiempo hasta la interrupción prematura del tratamiento debido a los AA.

Determinación de la dosis más alta tolerable

30 En cualquiera de las evaluaciones de seguridad, el comité de seguridad puede determinar que se ha alcanzado una toxicidad limitante de la dosis (TLD). Los criterios para la TLD no están predefinidos y se basan exclusivamente en la mejor opinión médica del comité de seguridad.

La dosis más alta tolerable se define como el nivel de dosis por debajo de la dosis a la ya que no se permite el aumento adicional, de acuerdo con la resolución del comité de seguridad.

35 Farmacocinética/población FC

Los parámetros en estado estacionario (ABC_{tau} , $C_{máx}$, y C_{min}) se calculan solamente para la dosis de 0,5 mg (en un subconjunto de centros)

40 Se usa el enfoque de población para ajustar los datos de concentración plasmática-tiempo de todos los grupos de dosis, si es posible. Se evalúa en el modelo el efecto de covariables diferentes sobre la farmacocinética de laquinimod (todos los centros, todas las cohortes).

Resultados

0,5 mg/día

5 La dosis oral de 0,5 mg/día de laquinimod en sujetos con enfermedad de Crohn de moderada a grave (puntuación CDAI de 220-450) reduce los síntomas de la enfermedad de Crohn en el sujeto, induce una respuesta clínica, induce y/o mantiene una remisión clínica, y/o inhibe la progresión de la enfermedad y/o la complicación de la enfermedad en el sujeto. Específicamente, la administración de la laquinimod reduce la puntuación del índice de actividad de la enfermedad de Crohn en el sujeto, reduce el nivel de la proteína C reactiva del sujeto y/o el nivel de calprotectina fecal, y/o reduce el número de fístulas de drenaje abiertas del sujeto. Además, una dosis oral de 0,5 mg/día oral de laquinimod en sujetos con enfermedad de Crohn de moderada a grave disminuye la dependencia del sujeto de los esteroides.

10 1,0 mg/día

15 La dosis oral de 1,0 mg/día de laquinimod en sujetos con enfermedad de Crohn de moderada a grave (puntuación CDAI de 220-450) reduce los síntomas de la enfermedad de Crohn en el sujeto, induce una respuesta clínica, induce y/o mantiene una remisión clínica, y/o inhibe la progresión de la enfermedad y/o la complicación de la enfermedad en el sujeto. Específicamente, la administración de la laquinimod reduce la puntuación del índice de actividad de la enfermedad de Crohn en el sujeto, reduce el nivel de la proteína C reactiva del sujeto y/o el nivel de calprotectina fecal, y/o reduce el número de fístulas de drenaje abiertas del sujeto. Además, una dosis oral de 1,0 mg/día oral de laquinimod en sujetos con enfermedad de Crohn de moderada a grave disminuye la dependencia del sujeto de los esteroides.

1,5 mg/día

20 La dosis oral de 1,5 mg/día de laquinimod en sujetos con enfermedad de Crohn de moderada a grave (puntuación CDAI de 220-450) reduce los síntomas de la enfermedad de Crohn en el sujeto, induce una respuesta clínica, induce y/o mantiene una remisión clínica, y/o inhibe la progresión de la enfermedad y/o la complicación de la enfermedad en el sujeto. Específicamente, la administración de la laquinimod reduce la puntuación del índice de actividad de la enfermedad de Crohn en el sujeto, reduce el nivel de la proteína C reactiva del sujeto y/o el nivel de calprotectina fecal, y/o reduce el número de fístulas de drenaje abiertas del sujeto. Además, una dosis oral de 1,5 mg/día oral de laquinimod en sujetos con enfermedad de Crohn de moderada a grave disminuye la dependencia del sujeto de los esteroides.

2,0 mg/día

30 La dosis oral de 2,0 mg/día de laquinimod en sujetos con enfermedad de Crohn de moderada a grave (puntuación CDAI de 220-450) reduce los síntomas de la enfermedad de Crohn en el sujeto, induce una respuesta clínica, induce y/o mantiene una remisión clínica, y/o inhibe la progresión de la enfermedad y/o la complicación de la enfermedad en el sujeto. Específicamente, la administración de la laquinimod reduce la puntuación del índice de actividad de la enfermedad de Crohn en el sujeto, reduce el nivel de la proteína C reactiva del sujeto y/o el nivel de calprotectina fecal, y/o reduce el número de fístulas de drenaje abiertas del sujeto. Además, una dosis oral de 2,0 mg/día oral de laquinimod en sujetos con enfermedad de Crohn de moderada a grave disminuye la dependencia del sujeto de los esteroides.

Referencias

1. Publicación de la solicitud internacional PCT N.º WO 2007/047863, publicada el 26 de abril 2007, fecha de presentación internacional 18 de octubre de 2006.
- 40 2. Publicación de la solicitud internacional PCT N.º WO 2007/146248, publicada el 21 de diciembre de 2007, fecha de presentación internacional 12 de junio de 2007.
3. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's Disease Activity index. *Gastroenterology* 1976; 70:439-444.
- 45 4. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology* 1979; 77:843-6.
5. Chamouard P, Richert Z, Meyer N, Rahmi G. Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity. *Clin Gastroenterol hepatol* 2006; 4:882-887.
6. Colombel JF, Loftus EV Jr., Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterol* 2004; 126:19-31.
- 50 7. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adlimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterol* 2007; 132(1):52-65.
8. Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, Abramsky O, Arbizu T, Boiko A, Gold R, Havrdova E, Komoly S, Selmaj K W,

- Sharrack B, Filippi M, for the LAQ/5062 Study Group. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIB study. *Lancet* 2008; 371:2085-92.
- 5 9. Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, Blalche J, Louis E. Assessment of Endoscopic Activity Index and Biological Inflammatory Markers in Clinically Active Crohn's disease with Normal C-reactive Protein Serum Level. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1100-1105.
 10. EMEA 2007. Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the management of Crohn's disease. CPMP/EWP/2284/99 Rev.1.
 - 10 11. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. En: Braunwald E., Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Professional, 2001:1679-92.
 12. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N. Engl J Med* 2003; 348:24-32.
 13. Guindi M and Riddell, RH (2004) "Indeterminate Colitis" *J. Clin. Pathol.* 57:1233-1244.
 - 15 14. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the accent I randomised trial. *Lancet* 2002; 359.
 - 15 15. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:79-94.
 16. Hommes DW, Van Deventer SJH. Infliximab therapy in Crohn's disease: safety issues. *Neth J Med* 2003; 61:100-104.
 - 20 17. Jonsson S, Andersson G, Fex T, Fristedt T, Hedlund G, Jansson K, Abramo L, Fritzson I, Pekarski O, Runstrom A, Sandin H, Thuveesson I, Bjork A. Synthesis and biological evaluation of new 1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-3-quinolinecarboxamides for treatment of autoimmune disorders: structure-activity relationship. *J Med Chem.* 8 de abril de 2004; 47(8):2075-88.
 - 25 18. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. (2008). *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed.). New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division. ISBN 978-0-07-146633-9.
 19. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. *World J Gastroenterol*; 2008; 14(3):354-377.
 20. Laguinimod Investigator's Brochure (IB), Ed. 4 de noviembre de 2007. Adenda n.º 1. junio de 2008, Supplement to Investigator's Brochure, Ed. 4 de noviembre de 2007.
 - 30 21. Lund Research Center AB, Active Biotech Group, Suecia The inhibitory activity of PNU-215062 on acute experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse and a comparison with the activity of roquinimex (PNU-212616). 9830161, Informe final de febrero do 1999.
 22. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, Panaccione, Sanders M, Schreiber S, Targan S, van Deventer S, Goldblum R, Despairi D, Hogge GS, Rutgeerts P; Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005; 353(18):1912-25.
 - 35 23. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002; 512-530.
 24. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomasen 00, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ; Maintenance therapy with centralizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007; 357:239-50.
 - 40 25. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterol* 2005; 129:807-818.
 26. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Berstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus Jr EV, Pena AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005; 19 Supl A:5-36.
 - 45 27. Solem CA, Loftus EV Jr., Tremaine WJ, et al. Correlation of c-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in Inflammatory Bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11(8):707-12.
 - 50 28. Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, Neathercoat GC, editors. *Martindale: The complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press. Versión electrónica (Edición 35 [2006]).

29. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spehlmann ME, Rutgeerts PJ, Tulassay Z, Volfova M, Woolf DC, Hernandez C, Bornstein J, Sandborn WJ; Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: result of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*. 2007; 132(5):1672-83.
- 5 30. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N. Engl J Med* 1997; 337:1029-35.
31. Thomas CW Jr., Weinshenker BG, Sandborn WJ. Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:28-31.
32. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353:362-8.
- 10 33. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterol* 2003; 125:32-9.
34. Wen Z, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: autoimmune or immune-mediated pathogenesis? *Clin Develop Immunol* 2004; 11:195-204.
35. Wu, George. *Crohn Disease*, Emedicine, 2007.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece la enfermedad de Crohn que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz para el tratamiento de un sujeto que padece la enfermedad de Crohn.
- 5 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que consiste esencialmente en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y una cantidad de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en la que la cantidad de laquinimod es eficaz para reducir un síntoma de la enfermedad de Crohn en el sujeto, inducir una respuesta clínica, inducir o mantener una remisión clínica, inhibir la progresión de la enfermedad, o inhibir una complicación de la enfermedad en el sujeto.
- 10 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en la que la cantidad de laquinimod es eficaz para reducir la puntuación del índice de actividad de la enfermedad de Crohn del sujeto, disminuir el nivel de la proteína C reactiva del sujeto, disminuir el nivel de calprotectina fecal del sujeto, o reducir el número de fístulas de drenaje abiertas en el sujeto.
- 15 5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, preparada para su administración oral.
6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende una unidad de dosis de 0,5 mg de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, preparada para su administración diaria.
- 20 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, formulada para la administración de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a 0,5-2,0 mg/día.
9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el sujeto tiene enfermedad de Crohn activa de moderada a grave.
- 25 10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que el sujeto tiene una puntuación en el índice de actividad de la enfermedad de Crohn de 220-450.
11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que el sujeto tiene un nivel de proteína C reactiva por encima de 5 mg/l.
12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, preparada para su administración durante 8 semanas o más.
- 30 13. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en la forma de laquinimod sodio.
14. Una composición farmacéutica que consiste esencialmente en una cantidad de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz para el tratamiento de un sujeto que padece la enfermedad de Crohn y una cantidad de ácido 5-aminosalicílico, antibióticos, corticoesteroides, inmunosupresores, agentes TNF α , o anti-integrinas.
- 35 15. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de laquinimod o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que padece la enfermedad de Crohn.