

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 183**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2004 E 04758440 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 1608343**

54 Título: **Formulaciones de cladribina para suministro mejorado oral y transmucosa**

30 Prioridad:

28.03.2003 US 458922 P

02.07.2003 US 484756 P

04.02.2004 US 541246 P

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

26.09.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BODOR, NICHOLAS, S.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 584 183 T3

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

DESCRIPCIÓN

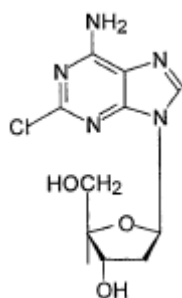
Formulaciones de cladribina para suministro mejorado oral y transmucosa

Campo de la invención

- 5 La invención se relaciona con una composición que comprende un complejo de cladribina-ciclodextrina formulado en una forma de dosis oral sólida o una forma de dosis transmucosa y un método para mejorar la biodisponibilidad oral y transmucosa de la cladribina.

Antecedentes de la invención

La cladribina, que es un fármaco lábil en medio ácido tiene la estructura química como se establece adelante:



- 10 También es conocida como 2-cloro-2'-desoxiadenosina o 2-CdA.

- 15 La cladribina es un antimetabolito que tiene uso en el tratamiento de trastornos linfoproliferativos. Esta se ha utilizado para tratar leucemias a nivel experimental tal como el L1210 y clínicamente para leucemia de células peludas y leucemia linfocítica crónica así como también macroglobulinemia de Waldenstrom. También se ha utilizado como un agente inmunosupresor y como una modalidad para el tratamiento de una variedad de condiciones autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) y esclerosis múltiple (ver, por ejemplo, J. Liliemark, *Clin. Pharmacokinet*, 32(2): 120-131, 1997). También se ha investigado, experimental o clínicamente en, por ejemplo, linfomas, histiocitosis de célula de Langerhan, lupus heritematoso, soriasis de placa crónica, síndrome de Sezari, Síndrome de Bing-Neel, glioma recurrente, y tumores sólidos.

- 20 El suministro oral de fármacos se prefiere a menudo al suministro parenteral por una variedad de razones, principalmente el cumplimiento del paciente, o por consideraciones de costos o terapéuticas. El cumplimiento del paciente se mejora en la medida en que las formas de dosis oral se alivian por las visitas repetidas del proveedor de cuidados de salud, o por la incomodidad de las inyecciones o por los tiempos de infusión prolongados asociados con algunos fármacos activos. Al momento de escalar los costes del cuidado de salud, los costes reducidos asociados con la administración oral o transmucosa versus los costes de administración parenteral ganan importancia. Los costes de la administración parenteral son mucho mayores debido al requisito de que un profesional del cuidado de la salud administre la cladribina en el establecimiento del proveedor de cuidados de salud, que también incluye todos los costes de atención asociados con tal administración. Adicionalmente, en ciertos casos, consideraciones terapéuticas tales como la necesidad de una liberación lenta de cladribina durante un periodo prolongado de tiempo se pueden cumplir de manera práctica solamente por el suministro oral o transmucosa.

- 30 Sin embargo, a la fecha el suministro oral y de transmucosa de la cladribina ha estado afectado por la baja biodisponibilidad (ver, por ejemplo, J. Liliemark et al., *J. Clin. Oncol*). 10(10): 1514-1518, 1992), y la variación interpaciente subóptima (ver, por ejemplo, J. Liliemark, *Clin. Pharmacokinet*, 32 (2): 120-131, 1997). Ver también, A. Tarasuik, et al. Que reporta la pobre absorción y la habilidad dependiente del Ph, (*Arch. Immunol. Et Therapiae Exper.*, 42: 13-15, 1994).

- 40 Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos compuestos de unidades de D-glucopiranosas ligadas a α -(1 \rightarrow 4) cíclica. Las ciclodextrinas con 6 a 8 unidades se han denominado α -, β - y γ -ciclodextrina, respectivamente. El número de unidades determina el tamaño de la cavidad en forma de cono que caracteriza las ciclodextrinas y dentro de las cuales se puede incluir fármacos para formar complejos estables. Un número de derivados de α -, β - y γ -ciclodextrina son conocidos en los cuales uno o más grupos hidroxilo es o son reemplazados con grupos éter u otros radicales. Estos compuestos son así agentes conocidos que forman complejos y se han utilizado previamente en el campo farmacéutico para formar complejos de inclusión con fármacos insolubles en agua y para solubilizarlos en medio acuoso.

Recientemente, Schultz et al., en la Patente U.S. No. 6, 194, 395 B1 han descrito cladribina que forma complejos y solubilizante con ciclodextrina. La patente de Schultz et al se dirige principalmente a problemas inherentes en la formulación acuosa previamente descrita de cladribina, particularmente para inyección subcutánea e intramuscular. Schultz et al., ha encontrado que la cladribina no es solamente significativamente más soluble en medio acuoso cuando se formula con ciclodextrina, sino también es más estable contra la hidrólisis catalizada por ácido cuando se combina con ciclodextrina. El último hallazgo se enseña como un particular beneficio en la formulación de las formas de dosis orales sólidas, donde el compuesto sufriría normalmente hidrólisis en el pH ácido de los contenidos del estómago. Schultz et al., no parece haber descrito ningún trabajo real en relación con las formas de dosis orales sólidas. De hecho, ellos describen solamente un método para preparar la forma de dosis sólida, que es un proceso de extrusión por fundido, en el cual la cladribina y la ciclodextrina se mezclan con otros aditivos opcionales y luego se calientan hasta que ocurre el derretimiento. Adicionalmente, los amplios rangos de dosis de 1 mg a 15 mg de cladribina y 100 mg a 500 mg de ciclodextrina listados en la patente sugieren que no hay criticidad a la cantidad particular de ciclodextrina para estar presente en una cantidad dada de cladribina en una forma de dosis oral sólida. De hecho, estos rangos de dosis incluyen muchas combinaciones que pueden ser adecuadas como mezclas pero no para formación de complejo. Por ejemplo, una relación de 1 mg de cladribina a 500 mg de ciclodextrina contienen demasiada ciclodextrina, de tal forma que el fármaco no dejaría fácilmente el complejo y lograría su función terapéutica. De otro lado, 15 mg de cladribina y solamente 100 mg de ciclodextrina no serían suficientes para formar un complejo con esa cantidad de cladribina.

La patente de Schultz et al., no sugiere mejorar la estabilidad de la cladribina en forma de dosis oral al combinar/formar complejo con ciclodextrina, pero no sugiere mejorar la biodisponibilidad oral del fármaco por tales medios; de hecho, la patente no describe ni sugiere un método para mejorar o maximizar la biodisponibilidad de la cladribina de una forma de dosis oral sólida de cladribina y ciclodextrina, o una composición especialmente diseñada para hacerlo así. Además, Schultz et al., no sugieren combinaciones de cladribina/ciclodextrina para administración transmucosa, esto es, en una forma destinada a administración a través del recubrimiento de mucosa de las cavidades nasal, oral, vaginal o rectal en lugar de por vía de la ruta orogástrica, mucho menos mejorar la biodisponibilidad del fármaco cuando se administra por vía de tal forma de dosis.

Muchos trabajadores han estudiado la solubilidad de los fármacos específicos en agua que contienen diversas concentraciones de ciclodextrinas seleccionadas con el fin de demostrar que incrementar las concentraciones de ciclodextrinas incrementa la solubilidad de los fármacos a temperaturas y niveles de pH seleccionados, como por ejemplo el reportado en la patente de Schultz et al. Los estudios de solubilidad de fase también se han efectuado por diversos trabajadores con el fin de elucidar la naturaleza de la formación del complejo, por ejemplo, si la ciclodextrina y el fármaco forman un complejo 1:1 o un complejo 1:2; ver, por ejemplo, Harada et al. Patente U. S. No. 4, 497, 803, que se relaciona con la inclusión de complejos de antibióticos del grupo lancacidina con ciclodextrina, y Shinoda et al; Patente U. S No. 4, 478, 995, que se relaciona con un complejo de una sal de adición de ácido de (2'-benciloxicarbonil) fenil trans-4-guanidinometilciclohexano carboxilato con una ciclodextrina.

Ha sido práctica común en las técnicas farmacéuticas utilizar un exceso de ciclodextrina en formas de dosis sólidas en las cuales la ciclodextrina se utiliza para mejorar la solubilización del fármaco, a menos que la solubilidad sea tal que el exceso de ciclodextrina dé como resultado una forma de dosis demasiado grande. La sabiduría convencional dictaría que para la forma de dosis oral sólida, especialmente de un fármaco lábil en medio ácido tal como la cladribina, el exceso de ciclodextrina se esperaría para proteger el fármaco en el ambiente ácido del estómago e, idealmente, suministrarlo a través de la pared del intestino/mucosa gástrica aún protegida como un complejo con la ciclodextrina. En el torrente sanguíneo, alejado de la influencia deletérea del ácido estomacal, se esperaría que el fármaco se disociara del complejo para efectuar su función terapéutica.

Aunque Schultz et al., enseña que el complejo de cladribina- ciclodextrina mejora la solubilidad del agua y la estabilidad ácida de la cladribina, la técnica no sugiere como maximizar o mejorar los beneficios de la formación de complejos en términos de biodisponibilidad y variación interpaciente cuando el complejo se va a administrar en una forma de dosis oral sólida o una forma de dosis transmucosa.

Resumen de la invención

Se ha encontrado ahora que el exceso de ciclodextrina inhibe la absorción de cladribina de una forma de dosis oral sólida o una forma de dosis transmucosa que comprende un complejo de cladribina- ciclodextrina, y que la forma de dosis oral sólida o una de transmucosa de un complejo saturado de cladribina- ciclodextrina mejora la biodisponibilidad oral y/o transmucosa y/o mejora la menor variación interpaciente y/o intrapaciente del fármaco.

La presente invención suministra una composición farmacéutica que comprende un complejo saturado de cladribina-ciclodextrina formulado en una forma de dosis oral sólida o una forma de dosis transmucosa que está sustancialmente libre de ciclodextrina en exceso de la cantidad mínima necesaria para maximizar la cantidad de cladribina en el complejo. En un aspecto particular de la invención, la composición farmacéutica comprende un complejo saturado de cladribina- ciclodextrina formulado en una forma de dosis oral sólida o una forma de dosis transmucosa que está sustancialmente libre de ciclodextrina en exceso de la cantidad mínima necesaria para mantener sustancialmente toda

la cladribina en el complejo. Esta composición suministra cladribina en su más alto estado de actividad termodinámica al momento que este hace contacto con la mucosa gástrica (en el caso de una forma de dosis oral) o la mucosa rectal, vaginal, bucal o nasal (en el caso de formas de dosis transmucosa).

5 La invención también suministra composiciones para uso en un método para incrementar la biodisponibilidad oral o transmucosa de la cladribina que comprende administrar a un sujeto necesitado de ella, una composición farmacéutica que comprende un complejo saturado de cladribina-ciclodextrina formulado en una forma de dosis oral sólida o una forma de dosis transmucosa que esta sustancialmente libre de ciclodextrina en exceso de la cantidad mínima necesaria para maximizar la cantidad de cladribina en el complejo. En un aspecto particular del método, la composición administrada comprende un complejo saturado de cladribina- ciclodextrina formulado en una forma de dosis oral sólida
10 o de una forma de dosis transmucosa que está sustancialmente libre de ciclodextrina en exceso de la cantidad mínima necesaria para mantener sustancialmente toda la cladribina en el complejo.

La invención adema suministra composiciones para uso en un método para mejorar la biodisponibilidad de la cladribina de una forma de dosis oral sólida o una forma de dosis transmucosa en un mamífero necesitado de tratamiento con cladribina, el método comprende: (a) determinar la cantidad mínima de ciclodextrina requerida para formar complejo con una cantidad seleccionada de cladribina y mantener dicha cantidad seleccionada de cladribina en el complejo; (b)
15 combinar una cantidad de cladribina en exceso de dicha cantidad seleccionada con dicha cantidad mínima de ciclodextrina en un medio acuoso; (c) retirar la cladribina que no está en complejo del medio en que se forma el complejo; (d) retirar agua de la solución resultante para lograr el complejo saturado de cladribina- ciclodextrina; (e) formular dicho complejo saturado de cladribina – ciclodextrina en una forma de dosis oral sólida o una forma de dosis transmucosa sustancialmente libre de ciclodextrina en exceso de la cantidad mínima requerida para maximizar la cantidad de cladribina en el complejo; y (f) administrar la forma de dosis oralmente o transmucosalmente al mamífero. En un aspecto particular de este método, la etapa (e) comprende formular dicho complejo saturado seco de cladribina–
20 ciclodextrina en una forma de dosis oral sólida o una forma de dosis transmucosa sustancialmente libre de ciclodextrina en exceso de la cantidad mínima requerida para mantener sustancialmente toda la cladribina en el complejo.

25 La invención además suministra tratamiento de condiciones que responden a la administración de cladribina en mamíferos al administrar a estos la composición de la invención. El uso de cladribina en la preparación de las composiciones farmacéuticas de la invención para la administración para tratar los síntomas de las condiciones que responden a la cladribina y para mejorar la biodisponibilidad oral o transmucosa de la cladribina también se suministran.

30 En una realización particular, la invención suministra un complejo novedoso 1:2 de cladribina: γ -ciclodextrina que es particularmente ventajoso. En una realización relacionada, se suministra una mezcla de un complejo cladribina: γ -ciclodextrina 1:1 y un complejo de cladribina: γ - ciclodextrina 1:2, en donde el complejo 1:2 es el predominante.

Breve descripción de los dibujos

35 Una apreciación más completa de la invención y sus muchas ventajas concomitantes será fácilmente entendida con referencia a la siguiente descripción detallada y a los dibujos que la acompañan, en donde:

La Fig. 1 es una representación gráfica de los resultados de los estudios de solubilidad de fase donde diversas concentraciones molares de ciclodextrina (CD) son graficadas contra varias concentración molares de cladribina, con (♦) que representa hidroxipropil- β -ciclodextrina, (■) que representa hidroxipropil- β -ciclodextrina con hidroxipropil metilcelulosa agregada, y (▲) que representa γ - ciclodextrina.

40 La Fig. 2 Muestra perfiles de plasma para cladribina en perros después de la administración de 5 mg de dosis únicas de cladribina con datos que muestran la concentración promedio de cladribina en el plasma, en pg/ml, \pm DE para 5-6 animales por grupo, graficados contra tiempo en horas, luego de la administración de las siguientes formulaciones de cladribina: (◇) bolo intravenoso (i.v.); (*) complejo bucal saturado de cladribina γ - ciclodextrina; (x) complejo saturado de cladribina bucal –hidroxipropil- β -ciclodextrina, (●) complejo oral saturado de cladribina γ - ciclodextrina; (○) cápsula oral de mezcla física de cladribina con exceso de diez veces γ - ciclodextrina; (□) cápsula oral de complejo de cladribina con exceso diez veces de γ - ciclodextrina; (▲) complejo oral saturado de cladribina- hidroxipropil- β -ciclodextrina; y (Δ) cápsula oral de mezcla física de cladribina con diez veces exceso de hidroxipropil- β -ciclodextrina.
45

La Fig. 3 representa una comparación de los perfiles de plasma para cladribina en perros después de la administración de dosis únicas de 5 mg de cladribina, con datos que muestran la concentración promedio, en pg/mL \pm DE para 5-6 animales por grupo, graficados contra el tiempo en horas, luego de la administración de las siguientes formulaciones de cladribina: (♦) bolo intravenoso (i.v.), (●) complejo oral saturado de cladribina- γ - ciclodextrina, y (▲) complejo oral saturado de cladribina- hidroxipropil – β -ciclodextrina.
50

La Fig. 4 representa una comparación de los perfiles de plasma para cladribina en perros después de la administración oral de 5 mg de dosis únicas de cladribina, con datos que muestran la concentración promedio, en pg/mL \pm DE para

5-6 animales por grupo, graficados contra tiempo, en horas, luego de la administración de las siguientes formulaciones de cladribina: (●) complejo oral saturado de cladribina- γ - ciclodextrina; (○) cápsula oral de mezcla física de cladribina con exceso diez veces de γ - ciclodextrina; (□) cápsula oral de complejo de cladribina con exceso diez veces de γ - ciclodextrina.

5 La Fig. 5 representa una comparación de los perfiles de plasma para cladribina en perros después de la administración oral de 5 mg de dosis únicas de cladribina, con datos que muestran la concentración promedio, en pg/mL, \pm DE para 5-6 animales por grupo, graficados contra tiempo en horas, luego de la administración de las siguientes formulaciones de cladribina: (▲) complejo oral saturado de cladribina- hidroxipropil- β -ciclodextrina; y (Δ) cápsula oral de mezcla física de cladribina con exceso diez veces de hidroxipropil- β - ciclodextrina.

10 La Fig. 6 ilustra un área acumulada promedio bajo la curva (AUC), en pg xh/mL, para cladribina en grupos de 5-6 perros, graficados contra el tiempo en horas después de la administración de cada una de las formulaciones descritas con referencia a la Fig. 2, donde los símbolos son como se indica en ese párrafo.

Descripción detallada de la invención

15 En toda la presente especificación y reivindicaciones, son aplicables las siguientes definiciones y declaraciones generales.

El término "complejo" como se utiliza aquí, significa un complejo de inclusión, en el cual la porción hidrófoba de la molécula de cladribina (el sistema de anillo que contiene nitrógeno) se inserta en la cavidad hidrófoba de la molécula de ciclodextrina.

20 Como se utiliza aquí, sea en una frase transicional o en el cuerpo de una reivindicación, los términos "comprende" y "que comprende" se deben interpretar como que tienen un significado de extremo abierto. Esto es, los términos deben ser interpretados de manera sinónima con las frases "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se utiliza en el contexto de un proceso, el término "que comprende" significa que el proceso incluye al menos las etapas citadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se utiliza en el contexto de una composición, el término "que comprende" significa que la composición incluye al menos las características o componentes citados, pero también puede incluir características o componentes adicionales.

25 Los términos "consiste esencialmente de" o "que consiste esencialmente de" tienen un significado parcialmente cerrado, esto es, ellos no permiten la inclusión de etapas o características o componentes que cambiarían sustancialmente las características esenciales de un proceso o composición; por ejemplo, etapas o características o componentes que interferirían significativamente con las propiedades deseadas de las composiciones descritas aquí, es decir, el proceso o composición se limita a las etapas o materiales especificados y a aquellos que no afectan materialmente las características básicas y novedosas de la invención. Las características básicas y novedosas aquí son el suministro de un complejo saturado de cladribina- ciclodextrina en una forma de dosis oral sólida o en una forma de dosis transmucosa que está libre sustancialmente de ciclodextrina en exceso de la cantidad mínima requerida para maximizar la cantidad de cladribina en el complejo, con el fin de suministrar biodisponibilidad mejorada y/o menor variación interpaciente luego de la administración. En una realización particular de la invención, las características básicas y novedosas aquí son el suministro de un complejo saturado de cladribina- ciclodextrina en una forma de dosis oral sólida o una forma de dosis transmucosa que está sustancialmente libre de ciclodextrina en exceso de la cantidad mínima requerida para mantener sustancialmente toda la cladribina en el complejo, suministrando biodisponibilidad particularmente mejorada y/o baja variabilidad interpaciente y/o baja variabilidad intrapaciente luego de la administración.

Los términos "consiste de" y "consiste" son terminología cerrada y permiten solo la inclusión de las etapas o características o componentes citados.

Como se utiliza aquí, las formas singulares "uno", "una", y "el" específicamente también comprende las formas plurales de los términos a los cuales ellos se refieren, a menos que el contenido dicte claramente otra cosa.

45 El término "alrededor" se utiliza aquí para significar aproximadamente, en la región de, aproximadamente o alrededor cuando el término "alrededor" se utiliza en conjunto con un rango numérico, este modifica ese rango al extender los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "alrededor", o "aproximadamente" se utiliza aquí para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido mediante una varianza de 20%.

50 El término "saturado" cuando se utiliza en conjunto con un complejo de cladribina en ciclodextrina significa que el complejo está saturado con cladribina, esto es, el complejo contiene la cantidad máxima de cladribina que se puede formar en complejo con una cantidad dada de ciclodextrina bajo las condiciones de formación de complejo utilizadas. El estudio de solubilidad de fase se puede utilizar para suministrar esta información, tal como se describe en más

detalle adelante. (También se describen condiciones para la formación de complejos en más detalle adelante). Alternativamente, se puede llegar empíricamente a un complejo saturado al simplemente agregar cladribina a una solución acuosa de la ciclodextrina seleccionada hasta que se forme un precipitado (de cladribina no formada en complejo); finalmente, el precipitado se retira y la solución se liofiliza para suministrar el complejo saturado seco.

- 5 La expresión “sustancialmente”, como en “sustancialmente libre” o “sustancialmente todo”, significa dentro del 20% de la cantidad calculada exacta. En el caso de la expresión “sustancialmente libre de ciclodextrina en exceso de la cantidad mínima necesaria para mantener sustancialmente toda la cladribina en el complejo”, la cantidad mínima de ciclodextrina necesaria para mantener la cladribina en el complejo se puede obtener de estudios de solubilidad de fase como se explicará con más detalle adelante. La cantidad real de ciclodextrina debe estar dentro del 20% de ese
- 10 mínimo, más o menos, preferiblemente dentro del 10% de ese mínimo. Más o menos, o aún más preferiblemente dentro del 5% de ese mínimo, más o menos, y debe mantener al menos 90% o más, preferiblemente al menos 95% o más, del fármaco en el complejo. De otro lado, cuando la expresión “sustancialmente libre de ciclodextrina en exceso de la cantidad mínima necesaria para maximizar la cantidad de cladribina en el complejo” se utiliza, menos de la cantidad anteriormente anotada de ciclodextrina se puede utilizar y una cantidad mayor de cladribina puede estar
- 15 presente en la forma de dosis en la forma no sin complejo como resultado. Esto puede ocurrir al utilizar una solución de ciclodextrina menos concentrada para la reacción de formación de complejo y/o al conducir la formación de complejo en el extremo superior del rango de temperatura sugerido adelante. Se considera particularmente ventajoso, sin embargo, utilizar suficiente ciclodextrina para mantener sustancialmente toda la cladribina en el complejo, y minimizar así la cantidad de cladribina no formada en complejo en la forma de dosis.
- 20 El término “variabilidad interpaciente” se refiere a la variación entre pacientes a los cuales se administra el fármaco. El término “variabilidad intrapacientes” se refiere a la variación experimentada por un paciente único cuando se dosifica en diferentes momentos.

Como se utiliza aquí, la cita de un rango numérico para una variable pretende llevar a que esa invención se pueda practicar con la variable igual a cualquiera de los valores dentro de ese rango, así, para una variable que es inherentemente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del rango numérico, que incluye los puntos extremos del rango. De manera similar, para una variable que es inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del rango numérico, que incluye los puntos de extremo del rango. Como en el ejemplo, la variable que se describe por tener valores entre 0 y 2, puede ser 0,1 o 2 para variables que son inherentemente discretas, y pueden ser 0.0, 0.1, 0.01, 0.001, o cualquier otro valor real para variables que son inherentemente

25 continuas.

30

En la especificación y reivindicaciones, las formas singulares incluyen referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. Como se utiliza aquí, a menos que se indique específicamente otra cosa, la palabra “o” se utiliza en el sentido “inclusivo” de “y/o” y no el sentido “exclusivo” de “o”.

Los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el significado comúnmente entendido por una persona medianamente versada en la técnica a la cual corresponde la invención, a menos que se defina de otra manera. Se hace referencia aquí a varias metodologías y materiales conocidos por aquellos expertos en la técnica. Trabajos de referencia estándar establecidos en los principios generales de farmacología incluyen Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001).

35

Se hace referencia en lo sucesivo en detalle a las realizaciones específicas de la invención. Aunque la invención sea descrita en conjunto con estas realizaciones específicas, se entenderá que no pretende limitar la invención a tales realizaciones específicas. Por el contrario, está destinada a cubrir alternativas, modificaciones y equivalentes que se puedan incluir dentro del espíritu y alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones finales. En la siguiente descripción, se establecen numerosos detalles específicos con el fin de suministrar un entendimiento completo de la presente invención. La presente invención se puede practicar sin alguna o todos estos detalles

40 específicos. En otros casos, operaciones de procesos bien conocidos no se han descrito en detalle, con el fin de no oscurecer innecesariamente la presente invención.

45

Se suministra por medio de la presente invención composiciones, así como también métodos para elaborar y utilizar composiciones farmacéuticas, útiles para lograr propiedades farmacocinéticas deseables. Tales composiciones derivan del descubrimiento de que las soluciones de ciclodextrina y cladribina en las cuales la cladribina está en su estado termodinámico más alto, cuando está presente en la mucosa a través de la cual ellos son absorbidos (gástrica, nasal, rectal, bucal, sublingual o vaginal) se asocian con la absorción mejorada de cladribina, como se refleja por la biodisponibilidad superior y/o la menor variación interpaciente.

50

Se postula, sin querer limitar así la invención, que luego de la disolución (por ejemplo, el contacto con un fluido, tal como un fluido corporal) el exceso de ciclodextrina seco forma una solución de cladribina localmente saturada en la cual la cladribina está en el estado de actividad termodinámica más alta (HTA), favoreciendo así la absorción. La cladribina tiene una muy baja, aunque no insignificante, solubilidad acuosa intrínseca. La cladribina libre formada de disociación del complejo en una solución acuosa saturada busca un nivel de actividad más estable, y si tuviera

55

presente exceso de ciclodextrina, la cladribina buscaría mayor estabilidad y nueva formación en complejo con la ciclodextrina. Al controlar la cantidad de ciclodextrina de tal manera que la forma de dosis sea sustancialmente libre de ciclodextrina en exceso de la cantidad necesaria para mantener la cladribina en el complejo, no será fácil para la cladribina en la solución saturada localmente recombinarse con la ciclodextrina. Por lo tanto, esta cladribina buscará un estado de actividad termodinámica menor (mayor estabilidad) al ser absorbida a través de la mucosa gástrica (en el caso de una forma de dosis oral sólida) o a través de la mucosa nasal, bucal, vaginal o rectal (en el caso de una forma de dosis transmucosa). Esta aproximación se muestra en lo sucesivo *inter alia* para incrementar la biodisponibilidad, probablemente al evitar o minimizar la inhibición de absorción de cladribina que resultaría de la presencia del exceso de ciclodextrina. En la presencia de una gran cantidad de exceso de ciclodextrina, la cladribina en solución se esperaría que se recombinara con la ciclodextrina. Esto no logrará una biodisponibilidad óptima, ya que es esencial que la cladribina se mueva hacia afuera del complejo en el cual ésta está encapsulada si el fármaco va a lograr su función terapéutica.

En vista de lo anterior, es evidente que producir composiciones farmacéuticas óptimas, en una forma de dosis oral sólida o transmucosa, estas formas de dosis se deben formular para liberar una solución de cladribina saturada localizada, luego del contacto de las formas de dosis sólida con los fluidos del cuerpo en la mucosa, en los cuales la cladribina está en un estado HTA. Para suministrar tal solución saturada localizada *in vivo*, es importante primero identificar la relación óptima de cladribina a ciclodextrina, a cuya relación se hace referencia aquí como la relación HTA, a ser utilizada en la forma de dosis sólida. En el caso de una forma de dosis bucal, una solución altamente concentrada hecha al disolver el complejo saturado en una cantidad mínimo de agua y colocar esta solución en la cavidad bucal puede lograr el mismo efecto.

La relación HTA se determina empíricamente y se identifica como la relación de cladribina a una ciclodextrina específica que corresponde a la cantidad máxima de cladribina que se puede formar en complejo con una cantidad dada de ciclodextrina. La relación HTA se puede determinar utilizando un método empírico tal como un estudio de solubilidad de fase para determinar la concentración de saturación de la cladribina que se puede solubilizar con diferentes concentraciones de soluciones de ciclodextrina. De esta manera, el método identifica las concentraciones en la cual se forma el complejo saturado cladribina- ciclodextrina. Se debe notar que la proporción molar representada por un punto de la gráfica de solubilidad de fase muestra como muchas moles de ciclodextrina están en el mínimo necesario para mantener el fármaco en el complejo, bajo condiciones dadas; estas se pueden convertir a una relación en peso. Por ejemplo, si el diagrama de solubilidad de fase muestra que son necesarias 9 moles de una ciclodextrina dada para mantener sustancialmente toda la cladribina en el complejo saturado, entonces multiplicando el número de moles de cladribina por su peso molecular y multiplicando el número de moles de ciclodextrina por su peso molecular, uno puede llegar a la relación de los productos como una relación en peso optimizada apropiada. Un estudio de solubilidad de fase también suministra información acerca de la naturaleza del complejo de cladribina- ciclodextrina, formado, por ejemplo si el complejo es un complejo 1:1 (1 molécula de fármaco formada en complejo con una molécula de ciclodextrina) o un complejo 1:2 (1 molécula de fármaco formada en complejo con dos moléculas de ciclodextrina).

De acuerdo con la presente invención, uno puede iniciar utilizando ciclodextrina o cladribina como la variable fija a la cual un exceso de la otra se agrega para identificar varios puntos de datos HTA (que indican los complejos saturados de cladribina-ciclodextrina) y sacar la línea HTA resultante. Típicamente, la cladribina se agrega a una solución acuosa que tiene una concentración conocida de ciclodextrina bajo condiciones empíricamente encontradas para promover la formación de complejo. Una solución concentrada, por ejemplo, de aproximadamente 27% de γ - ciclodextrina y aproximadamente 40% de hidroxipropil – β - ciclodextrina, es una realización particularmente ventajosa. En general, la formación de complejo se conduce a temperatura ambiente o con ligero calentamiento (hasta aproximadamente 50°C o aun hasta 60°C). El exceso de cladribina, si existe alguno, es entonces retirado y la concentración de cladribina en el complejo es posteriormente medida. La concentración medida representa la concentración de saturación de cladribina para la concentración dada de ciclodextrina. Este proceso se repite para diferente concentración conocida de ciclodextrina hasta que se obtienen varios puntos de datos. Cada punto de datos representa la concentración saturada de cladribina disuelta en una concentración conocida de ciclodextrina. Los puntos de datos son entonces graficados para mostrar la concentración saturada de cladribina contra las varias concentraciones de ciclodextrina utilizadas. La gráfica es un diagrama de solubilidad de fase que se puede utilizar para determinar la cantidad de saturación de cladribina para cualquier concentración específica de ciclodextrina utilizada para formar un complejo saturado de cladribina- ciclodextrina bajo un conjunto dado de condiciones de formación de complejos.

Un experto en la técnica apreciará que las concentraciones en las cuales se forman los complejos saturados de cladribina – ciclodextrina (y así las relaciones HTA) también se pueden identificar mediante una variedad de metodologías alternativas. De acuerdo con esto, cualquier método conocido en el campo adecuado para identificar estas concentraciones está dentro del alcance de la invención.

Se ha descubierto que las propiedades farmacológicas deseables (biodisponibilidad mejorada y/o baja variación interpaciente y/o intrapaciente) están asociadas con los complejos de inclusión de esta invención.

Las ciclodextrinas dentro del alcance de esta invención incluyen las ciclodextrinas naturales α , β , y γ –ciclodextrina, y derivados de las mismas, en particular, derivados en donde uno o más de los grupos hidroxí son sustituidos, por

ejemplo, por grupos alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, alquilcarbonilo, carboxialcoialquilo, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, o hidroxí (mono o polialcoxi) alquilo; y en donde cada porción alquilo o alquilenos contiene preferiblemente hasta 6 carbonos. Las ciclodextrinas sustituidas se pueden obtener generalmente al variar los grados de sustitución, por ejemplo, de 1 a 14, preferiblemente de 4 a 7; el grado de sustitución es el número promedio aproximado de grupos sustituyentes sobre la molécula de ciclodextrina, por ejemplo, el número apropiado de grupos hidroxipropilo en el caso de la molécula de hidroxipropil-β- ciclodextrina, y todas las variaciones que estén dentro del ámbito de esta invención. Las ciclodextrinas sustituidas que se pueden utilizar en la invención incluyen poliéteres, por ejemplo, como se describió en la Patente U.S. No. 3, 459, 731. Ejemplos adicionales de ciclodextrinas sustituidas incluyen éteres en donde el hidrogeno de 1 o más grupos hidroxí de ciclodextrina se reemplazan por alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, carboxi- alquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆ oxicarbonil -alquil C₁₋₆ o éteres mezclados de estos. En particular, tales ciclodextrinas sustituidas son éteres en donde el hidrogeno de 1 o más grupos hidroxí de ciclodextrina se reemplaza por alquilo C₁₋₃ hidroxí-alquilo C₂₋₄ o carboxi- alquilo C₁₋₂ o más particularmente por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo o carboxietilo. El término "alquilo C₁₋₆" significa que incluye radicales hidrocarburo saturados rectos y ramificados, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, 1- metil etilo, 1,1,-dimetiletilo, propilo, 2-metilpropilo, butilo, pentilo, hexilo y similares. Otras ciclodextrinas contempladas para uso aquí incluyen glucosil-β-ciclodextrina y maltosil-β- ciclodextrina. De particular utilidad en la presente invención son los éteres de β- ciclodextrina tales como dimetil-β- ciclodextrina como se describió en *Cyclodextrins of the Future*, Vol. 9, No. 8, p. 577-578 de M. Nogradi (1984), β- ciclodextrina metilada aleatoriamente y poliéteres tales como hidroxipropil-β- ciclodextrina, hidroxietil-β- ciclodextrina, hidroxipropil-γ- ciclodextrina, e hidroxietil-γ- ciclodextrina, así como también éteres de sulfobutilo, especialmente β- ciclodextrina sulfobutil éter. Además de las ciclodextrinas simples, también se pueden utilizar las ciclodextrinas ramificadas y los polímeros de ciclodextrina. Se describen otras ciclodextrinas, por ejemplo, en *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 28: 1552-1558 (1980); *Yakugyo Jiho* No. 6452 (Marzo 28,1983); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19: 344-362 (1980); Patentes estadounidenses Nos. 3,459,731 y 4,535,152; Patentes europeas Nos. EP 0 149 197A y EP 0 197 571 A; PCT Publicación de Patente internacional No. WO90/12035; y Publicación de Patente UK GB 2, 189,245. Otras referencias que describen ciclodextrina para uso en las composiciones de acuerdo con la presente invención, y que suministran una guía para la preparación, purificación y análisis de ciclodextrinas incluyen las siguientes: *Cyclodextrin Technology* by Jozsef Szejtli, Kluwer Academic Publishers (1988) in the chapter *Cyclodextrins in Pharmaceuticals*; *Cyclodextrin Chemistry* by M. L. Bender et. al., Springer-Verlag, Berlin (1978); *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Vol. 12, Ed. by M. L. Wolfrom, Academic Press, New York in the chapter "The Schardinger Dextrins" by Dexter French, pp. 189-260; *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes* by J. Szejtli, Akademiai Kiado, Budapest, Hungary (1982); I. Tabushi, *Ace. Chem. Research*, 1982, 15, pp. 66-72; W. Sanger, *Angewandte Chemie*, 92, p. 343-361 (1981); A. P. Croft et. al., *Tetrahedron*, 39, pp. 1417-1474 (1983); Irie et. al., *Pharmaceutical Research*, 5, pp. 713-716 (1988); Pitha et. al., *Int. J. Pharm.* 29, 73 (1986); Patentes estadounidenses Nos. 4,659,696 y 4,383,992; Patentes Alemanas Nos. DE 3,118,218 y DE-3,317,064; y Patente Europea No. EP 0 094 157A. Patentes que describen derivado hidroxialquilado de β- y γ-ciclodextrina incluyen Las Patentes U.S. DE Pitha Nos. 4, 596,795 y 4,727,064, y las Patentes U.S. de Muller Nos. 4,764, 604 4,870,060 y la Patente U.S. de Muller et al. No. 6, 407,079.

Las ciclodextrinas de interés particular para formación de complejo con cladribina incluyen: γ- ciclodextrina; hidroxialquilo, por ejemplo, hidroxietilo o hidroxipropilo, derivados de β- y γ- ciclodextrina; carboxialquilo, por ejemplo, carboximetilo o carboxietilo, derivados de β o γ- ciclodextrina; β- ciclodextrina sulfobutyleter; dimetil β- ciclodextrina; y β- ciclodextrina aleatoriamente metilada. 2-hidroxipropil-β- ciclodextrina (HPβCD), 2- hidroxipropil-γ- ciclodextrina (HPγCD), β- ciclodextrina metilada aleatoriamente, dimetil-β- ciclodextrina, β- ciclodextrinsulfobutyleter, carboximetil-β- ciclodextrina (CMβCD), carboximetil-γ- ciclodextrina (CMγCD) y γ- ciclodextrina (γCD) en si misma son de especial interés especialmente la γ- ciclodextrina y la hidroxipropil-β- ciclodextrina, más especialmente la γ-ciclodextrina.

Las composiciones de un complejo saturado de cladribina- ciclodextrina para uso de la presente invención se pueden preparar bajo condiciones que favorecen la formación de complejo en un ambiente líquido tal como se describe y ejemplifica aquí. Las preparaciones líquidas resultantes se pueden posteriormente convertir a una forma seca adecuada para la administración como una forma de dosis oral o transmucosa sólida. Un experto en la técnica apreciará que una variedad de aproximaciones están disponibles en el campo para preparar las composiciones tal como se describen aquí. Un método disponible ejemplificado aquí incluye las etapas de mezclas la cladribina en una solución acuosa de ciclodextrina, manteniendo el medio de formación de complejo a temperatura ambiente, con agitación, durante aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas, esto es, un tiempo suficiente para lograr el equilibrio, separando la cladribina no formada en complejo, si existe alguna (por ejemplo mediante filtrado centrifugación), al liofilizar o secar por congelamiento la solución saturada para formar una mezcla de complejo saturado de cladribina- ciclodextrina .

El secado por congelamiento, también conocido como liofilización, consiste de 3 etapas básicas: primero una etapa de congelamiento, luego una etapa de secado primario y finalmente una etapa de secado secundario. El ejemplo 2 de adelante suministra detalles de la liofilización conducida sobre las tandas descritas aquí. Este procedimiento se puede optimizar adicionalmente por medio de los siguientes principios descritos por Xiaolin (Charlie) Tamg y Michael J. Pikal en *Pharmaceutical Research*, Vol. 21, No. 2, Febrero 2004, 191-200, incorporada mediante referencia aquí en su totalidad e invocada.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden incluir opcionalmente uno o más excipientes u otros componentes farmacéuticamente inertes. Una de las ventajas de la invención, sin embargo, es que las formas de fármaco de cladribina como se describen aquí se pueden preparar con la cantidad mínima de excipientes necesarios para conformar y producir la forma particular, tal como tableta o parche. Los excipientes se pueden seleccionar de aquellos que no interfieren con la cladribina, con la ciclodextrina o con la formación de complejo.

Las formas de dosis son opcionalmente formuladas en un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los portadores, diluyentes, ligadores, lubricantes, desintegrantes, eliminadores, agentes saborizantes, agentes colorantes, y excipientes (ver Handbook of Pharmaceutical Excipients, Marcel Dekker Inc., New York and Basel (1998); Lachman et al. Eds., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed., (1986); Lieberman et al., Eds. Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker Inc., New York and Basel (1989); and The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Ed., American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000); see also Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams & Wilkins, (1995)). Una forma de dosificación oral sólida simple o transmucosa consiste del complejo saturado de cladribina- ciclodextrina comprimido con una pequeña cantidad (por ejemplo, aproximadamente 1% en peso) de un ligador o lubricante adecuado tal como estearato de magnesio.

En realizaciones particulares, el complejo saturado de cladribina- ciclodextrina se utiliza para la administración transmucosa o laboral de cladribina.

Como se utiliza aquí "mucosa" significa las membranas epiteliales que recubren las cavidades nasal, oral, vaginal y rectal, así como también aquellas que recubren el estómago (la mucosa gástrica). Como se utiliza aquí, la mucosa y transmucosa se utilizan intercambiamente. Los métodos y formas de suministro transmucosa son bien conocidos en la técnica. Estos incluyen tabletas bucales y sublinguales, comprimidos, y parches adhesivos, geles, soluciones o pulverizados (polvo, líquido o aerosol), y supositorios o espumas (para administración rectal o vaginal). Los métodos y formas de suministro transmucosa no incluyen los métodos y formas para el uso oral, que pretenden ser tragados y son simplemente denominados formas de dosis oral aquí, a pesar del hecho de que ellos finalmente suministren el fármaco a través de la mucosa gástrica. Cuando la forma transmucosa es líquida, esta se puede obtener al disolver el complejo saturado en una cantidad mínima de agua, por ejemplo 500 mg del complejo saturado con (HP β CD) en 0,5 ml de agua (50% p/p de solución), o 500 mg de complejo γ CD saturado en 1.0 ml de agua. Unas pocas gotas de tal solución pueden ser insertadas en la cavidad bucal y retenidas allí durante aproximadamente 2 minutos para permitir la absorción a través de la mucosa bucal. Sin embargo, las formas de dosificación transmucosas son generalmente preferidas sobre las formas líquidas.

En ciertos casos, la absorción oral o por mucosa puede ser además facilitada mediante la adición de varios excipientes y aditivos para incrementar la solubilidad o para mejorar la penetración, tal como mediante la modificación del microambiente, o mediante la adición de excipientes mucosos adhesivos para mejorar el contacto entre el sistema de suministro y el tejido de la mucosa.

El suministro de fármaco bucal se puede efectuar al colocar la unidad de dosis bucal entre la encía inferior y la mucosa oral opuesta a ésta del individuo que está recibiendo terapia de fármaco. Se pueden utilizar excipientes o vehículos adecuados para la administración de fármaco bucal, e incluye cualquiera de tales materiales conocidos en la técnica, por ejemplo, cualquier líquido, gel, solvente, diluyente líquido, solubilizante o similar, que no sea tóxico y no interactúe con otros componentes de la composición de manera deletérea. Una unidad de dosis sólida se fabrica con el fin de disolverse gradualmente durante un periodo de tiempo predeterminado, para producir una solución de fármacos sustancialmente saturada en la saliva de la cavidad bucal, permitiendo la absorción de cladribina a través de la mucosa, en donde el suministro de fármaco se suministra esencialmente a través del periodo de tiempo. La unidad de dosis bucal puede además comprender un lubricante para facilitar la fabricación, por ejemplo, estearato de magnesio o similar. Componentes adicionales que se pueden incluir en la unidad de dosis bucal incluyen pero no están limitados a saborizantes, mejoradores de la permeación, diluyentes, ligadores y similares. El resto de la unidad de dosis bucal puede comprender un portador polimérico bioerosionable, y cualquier excipiente que se pueda desear, por ejemplo, ligadores, desintegrantes, lubricantes, diluyentes, saborizantes, colorantes, y similares, y/o agentes activos adicionales.

El portador bucal puede comprender un polímero que tenga suficiente pegajosidad para asegurar que la unidad de dosis se adhiera a la mucosa bucal durante el periodo de tiempo necesario, es decir, el periodo de tiempo durante el cual la cladribina va a ser suministrada a la mucosa bucal. Adicionalmente, el portador polimérico es gradualmente "bioerosionable", es decir, el polímero se hidroliza a una velocidad predeterminada luego de contacto con la humedad. Cualquier portador polimérico se puede utilizar que sea farmacéuticamente aceptable, suministre tanto un grado adecuado de adhesión como el perfil de liberación de fármaco deseado, y sea compatible con la cladribina a ser administrada y cualquier otro componente que pueda estar presente en la unidad de dosis bucal. En general, los portadores poliméricos comprenden polímeros hidrofílicos (solubles en agua y hinchables con agua) que se adhieran a la superficie húmeda de la mucosa bucal. Ejemplos de portadores poliméricos útiles aquí incluyen polímeros y copolímeros de ácido acrílico, por ejemplo, aquellos conocidos como "carbómeros" por ejemplo, Carbopol®. Otros polímeros adecuados incluyen, pero no están limitados a, polivinil alcohol hidrolizado, óxidos de polietileno (por

ejemplo, Sentry Polyox®), poliacrilatos (por ejemplo Gantrez®), vililpolímeros y copolímero, polivinilpirrolidona, dextrano, goma guar, pectinas, almidones, y polímeros celulósicos tales como hidroxipropil metil celulosa (por ejemplo Methocel®), hidroxipropil celulosa (Klucel®), éteres de hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, metil celulosa, etil celulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, y similares. La unidad de dosis requiere contener solamente el complejo saturado de cladribina-ciclodextrina. Sin embargo, puede ser deseable en algunos casos incluir uno o más de los portadores anteriormente anotados y/o uno o más componentes adicionales. Por ejemplo, se puede incluir un lubricante para facilitar el proceso de fabricación de las unidades de dosis; los lubricantes también pueden optimizar la velocidad de erosión y el flujo del fármaco. Si esta presente un lubricante, este representará del orden de 0.01% en peso a aproximadamente 2% en peso, preferiblemente aproximadamente 0.01% en peso a 1.0% en peso, de la unidad de dosis. Los lubricantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, talco, aceites vegetales hidrogenados y polietilenglicol.

El complejo saturado de cladribina-ciclodextrina también se puede administrar de acuerdo con esta invención en la forma de supositorios o espumas para la Administración vaginal o rectal. Estas composiciones se pueden preparar mediante métodos bien conocidos, por ejemplo, en el caso de supositorios, al mezclar el complejo saturado con un excipiente adecuado no irritante o un ligador que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a temperatura vaginal o rectal y, se fundirá, por lo tanto en la vagina o el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los ligadores y portadores tradicionales incluyen, por ejemplo, polialquilenglicoles o triglicéridos [por ejemplo, PEG 1000 (96%) y PEG 4000 (4%)]. Tales supositorios se pueden formar de mezclas que contienen ingredientes activos en el rango de desde aproximadamente 0.5% p/p a aproximadamente 10% p/p; preferiblemente desde aproximadamente 1% p/p; a aproximadamente 2% p/p.

Para uso intranasal, se puede utilizar un pulverizado en polvo, gel o ungüento, preferiblemente una forma de polvo del complejo saturado.

Más aun, para uso en humanos, la forma de dosis bucal, especialmente una tableta bucal o galleta o disco, tiene ventajosamente un tiempo de desintegración de aproximadamente 15-30 minutos, o un parche bucal (en el cual el fármaco es liberado solamente desde el lado al cual se adhiere a la mucosa bucal mientras que el otro lado es no permeable), si es de interés. La Administración bucal puede hacer uso de la invención de Nagai et al. Descrita en las patentes U.S. Números 4, 226, 848 y 4, 250,163, las cuales ambas se incorporan mediante referencia aquí en su totalidad y de las que se depende. Así, una tableta bucal adhesiva a la mucosa se puede formular para uso aquí que comprende: (a) una matriz polimérica hinchable con el agua y adhesiva a la mucosa que comprende aproximadamente 50% a aproximadamente 95% en peso de un éter de celulosa y aproximadamente 50% a aproximadamente 95% en peso de un homo o copolímero de ácido acrílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) dispersada en este, una cantidad apropiada de cladribina, como un complejo saturado con 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina o γ-ciclodextrina. Idealmente, para estabilidad a almacenamiento, la tableta es anhidra.

Los métodos y composiciones farmacéuticas descritas aquí ofrecen unas modalidades terapéuticas para el tratamiento de pacientes necesitados de tratamiento con cladribina. Como se muestra aquí, la invención maneja los problemas de pobre biodisponibilidad tradicionalmente asociada con la cladribina oral. Alternativamente, la ruta orogástrica se puede evitar completamente al administrar una forma de suministro transmucosa.

Las composiciones de la invención son particularmente adecuadas como modalidades para el tratamiento de cualquier enfermedad a la que responde la cladribina. Varias enfermedades que establecen respuesta a la cladribina están bien documentadas en la literatura (ver abajo). Para cualquier estado de enfermedad blanco, se utiliza una cantidad efectiva del complejo optimizado de cladribina-ciclodextrina (por ejemplo una cantidad efectiva para el tratamiento de esclerosis múltiple, artritis reumatoide o leucemia).

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" se utiliza para denotar tratamientos en dosis efectivas para lograr el resultado terapéutico buscado. Las dosis terapéuticamente efectivas descritas en la literatura incluyen aquellas para la leucemia de célula peluda (0.09 mg/kg/día durante 7 días), para esclerosis múltiple (desde aproximadamente 0.04 a aproximadamente 1.0 mg/kg/día (ver patente U.S. Número 5, 506, 214)); para otras enfermedades, ver también patentes U.S. Números 5, 106, 837 (anemia autohemolítica); 5, 310, 732 (enfermedad inflamatoria del intestino); 5, 401, 724 (artritis reumatoide); 5, 424, 296 (astrocitoma maligno); 5, 510, 336 (histiocitosis); 5, 401, 724 (leucemia mielógena crónica); y 6, 239, 118 (ateroesclerosis).

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

Más aun, las rutas de administración para la cual se enseñan dosis terapéuticamente efectivas en la literatura se deben tomar en consideración. Aunque las composiciones presentes optimizan la biodisponibilidad de la cladribina luego de la administración oral y transmucosa, se apreciará que aun la biodisponibilidad óptima proveniente de la forma de dosis oral y transmucosa no se espera que se aproximen a la biodisponibilidad obtenida después de la administración intravenosa, particularmente en puntos de tiempo tempranos; ver, por ejemplo, Fig. 3 posteriormente. Así, es a menudo apropiado incrementar una dosis sugerida para la administración intravenosa para llegar a una dosis adecuada para la incorporación en una forma de dosis oral sólida o una forma de dosis transmucosa. Actualmente, se prevé que, para el tratamiento de esclerosis múltiple, 10mg de cladribina en la forma de dosis sólida presente como el complejo saturado de cladribina-ciclodextrina se administraría una vez por día por un periodo de 5 a 7 días en el primer mes, repetido para otro periodo de 5 a 7 días en el segundo mes, seguido por 10 meses sin tratamiento. Alternativamente, al paciente se le administraría una dosis de 10mg una vez por día por un periodo de 5 a 7 días por mes durante 6 meses, seguido por 8 meses sin tratamiento. Para información de dosificación adicional, ver también solicitud de patente provisional U.S. Número _____ [IVAX0021-P-USA/Referencia de abogado No. 033935-011], y la Solicitud de Patente Provisional No. _____ [IVAX0022-P-USA/Referencia de abogado No. 033935-012], ambas tituladas "Cladribine Regimen for Treating Multiple Sclerosis", presentadas ambas el 25 de Marzo de 2004 e incorporadas mediante referencia aquí en su totalidad.

Adicionalmente, un experto apreciará que la cantidad terapéuticamente efectiva de cladribina administrada aquí puede ser disminuida o incrementada mediante ajuste preciso y/o al administrar cladribina de acuerdo con la invención con otro ingrediente activo. La invención por lo tanto suministra un método a la medida para la administración/tratamiento a las exigencias particulares específicas para un mamífero dado. Las cantidades terapéuticamente efectivas se pueden determinar fácilmente, por ejemplo, empíricamente al iniciar en cantidades relativamente bajas y, al incrementar paso a paso con la evaluación concurrente del efecto benéfico.

Como se anotó en el párrafo precedente, la administración de cladribina de acuerdo con esta invención se puede acompañar mediante la administración de uno o más ingredientes activos adicionales para tratar la condición que corresponde a la cladribina. El ingrediente activo adicional se administrará mediante una ruta de administración y en cantidades de dosificación y frecuencias apropiadas para cada ingrediente activo adicional y la condición a ser tratada. Por ejemplo, en el tratamiento de esclerosis múltiple, otros fármacos útiles incluyen interferón beta (Rebif®, Betaseron®/Betaferon®, Avonex®), idénticos a la proteína de ocurrencia natural encontrada en el cuerpo humano; acetato de glatiramer (Copaxone®), una cadena aleatoria (polímero) de los aminoácidos ácido glutámico, lisina, alanina y tirosina; natalizumab (Antegren®), un anticuerpo monoclonal; alemtusumab (Campath-1h®), un anticuerpo monoclonal anti-CD52 humanizado; 4-aminopiridina (también conocido como 4-AP y Fampridin) un fármaco que bloquea los canales de potasio en las neuronas; y amantidina, un agente antiviral que suministra control del músculo y reduce la rigidez del musculo y se utiliza para aliviar los síntomas de la fatiga en esclerosis múltiple, un propósito para el cual la pemolina (Cylert®) y L-Carnitina (un producto herbal) también pueden ser útiles. En el tratamiento de leucemia de célula peluda, los ingredientes activos adicionales pueden incluir interferón alfa, pentostatina, fludarabina, rituxinab (un anticuerpo monoclonal anti-CD 20) y la inmunotoxina recombinante anti-CD 22 BL 22; otros ingredientes activos adicionales pueden ser apropiados en otros tipos de leucemias. En el tratamiento de artritis reumatoide, existen muchos otros ingredientes activos que se pueden seleccionar. Estos incluyen NSAIDS (fármacos anti inflamatorios no esteroides), que son de 3 tipos: salisilatos tales como la aspirina, NSAIDS tradicionales tales como el ibuprofeno y la indometacina e inhibidores COX-2 como celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), meloxicam (Mobic®), valdecoxib (Bextra®), lumiracoxib (Prexige®), y etoricoxib (Arcoxia®). Otros fármacos útiles para tratar artritis reumatoide que se puede utilizar en conjunto con la presente invención incluyen DMARDS, glucocorticoides, modificadores de la respuesta biológica y analgésicos no NSAID. Los DMARDS son fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad que incluyen metotrexato, plaquenil, leflunomilda (Arava®), sulfasalacina, Gold, penisilamida, ciclosporina, metil ciclofosamida y asatioprina. Los glucocorticoides incluyen dexametazona, prednisolona, triamcinolona y muchos otros. Los modificadores de la respuesta biológica (que reestablecen la capacidad de lucha contra la enfermedad, del sistema inmune), incluyen eternarsept (Enrel®), inhibidor del factor de necrosis tumoral, infliximab (Remicade®), que es también un fármaco anti-TNF, anaquinra (Kineret®), un bloqueador IL-1 selectivo, y Humira®, un anticuerpo monoclonal que es otro fármaco anti-TNF. Los analgésicos no NSAID incluyen acetaminofén así como también analgésicos narcóticos tales como hidrocodona, oxicodona y propoxifeno. Hablando en términos generales, aquellos fármacos que trabajan mediante un mecanismo diferente de aquel de la cladribina son particularmente útiles para terapia concomitante con la composición de cladribina descrita aquí. Aquellos fármacos que son efectivos por ruta oral o transmucosa de administración y los cuales son compatibles con los presentes complejos de cladribina en una forma de dosis única se pueden incorporar a las formas de dosis presentes; de otra forma, ellos deben por supuesto, ser administrados separadamente en cantidades, frecuencias y por vía de rutas de Administración adecuadas para ellos.

Como se utiliza aquí "tratar" significa reducir, prevenir, impedir y el desarrollo de, controlar, aliviar y/o revertir los síntomas en el individuo al cual se ha administrado un compuesto de la invención, comparado con los síntomas de un individuo que no es tratado de acuerdo con la invención. Un practicante apreciará que los complejos, composiciones, formas de dosis y métodos descritos aquí son para ser utilizados en concomitancia con evaluaciones clínicas continuas por el practicante experto (médico o veterinario) para determinar la terapia posterior. Tal evaluación ayudará e

informará en la evaluación de si el incrementar, reducir o continuar una dosis de tratamiento particular, y/o alterar el modo de administración.

5 Los métodos de la presente invención están destinados para uso con cualquier sujeto/paciente que pueda experimentar los beneficios de los métodos de la invención. Así, de acuerdo con la invención, los términos "sujetos" así como también "paciente" incluyen humanos así como también sujetos no humanos, particularmente animales domésticos.

10 Cualquier material adecuado y/o métodos conocidos por aquellos expertos se pueden utilizar para llevar a cabo la presente invención. Sin embargo, se describen los materiales y métodos preferidos. Los materiales, reactivos y similares a los cuales se hace referencia en la siguiente descripción y ejemplos son obtenibles de fuentes comerciales, a menos que se anote otra cosa.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar adicionalmente ciertas realizaciones preferidas de la invención y no tienen naturaleza limitativa. Aquellos expertos en la técnica reconocerán, o podrán discernir, utilizando no más que la experimentación de rutina, numerosos equivalentes a las sustancias y procedimientos específicos descritos aquí.

EJEMPLOS

15 **Ejemplo 1**

Estudio de solubilidad de fase

20 Un estudio de solubilidad de fase se llevó a cabo como sigue. Se agregó un exceso de cladribina a soluciones de ciclodextrina de varias concentraciones de γ -ciclodextrina (γ CD) o hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) y se le permitió formar complejo tal como se describió en el Ejemplo 2 de adelante. Además, en un conjunto de experimentos, se investigó el efecto de la hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) sobre la formación de complejo. El exceso de cladribina no disuelta se retiró mediante filtración. La cantidad de cladribina en la solución de formación de complejo se midió para obtener un punto de datos. Este proceso se repitió con diferentes concentraciones conocidas de ciclodextrina hasta que se obtuvieron varios puntos de datos. Estos puntos de datos fueron entonces graficados, cada punto de datos representa la cantidad máxima de cladribina que se puede formar complejos con una concentración específica de ciclodextrina, es decir, cada punto representa un complejo saturado de cladribina-ciclodextrina. Puntos en la línea generados por los puntos de datos representan proporciones de HTA. Cualquier punto sobre la línea representa un complejo saturado de cladribina-ciclodextrina único, específico. Un experto en la técnica comprenderá que los mismos resultados se generarán si se agrega exceso de ciclodextrina a las soluciones de cladribina de concentración conocida.

30 Como un ejemplo, las soluciones de ciclodextrina de concentraciones variantes se prepararon y se saturaron con cladribina al suministrar exceso de cladribina. Las soluciones de ciclodextrina saturadas para una ciclodextrina dada a una concentración de ciclodextrina dada se ejemplifica en la tabla uno de adelante.

Tabla 1

Concen tración molar de ciclope xtrina	Cladribina-HP β CD (Ensayo A)			Cladribina-HP β CD y HPMC (0.1%) (Ensayo B)			Cladribina- γ CD (ensayo C)		
	Absorban cia	Mg/ml	Conc. Molar	Absorban cia	Mg/ml	Conc. Molar	Absorban cia	Mg/ml	Conc. Molar
0.00	0.140	2.261	0.0091	0.137	2.550	0.0089	0.132	2.459	0.0086
0.018	0.169	3.139	0.011	0.146	2.711	0.0095	0.1352	2.519	0.0088
0.035	0.191	3.554	0.0124	0.175	3.262	0.0114	0.1531	2.852	0.0100
0.071	0.245	4.570	0.016	0.223	4.149	0.0145	0.1542	2.873	0.0101
0.142	0.333	6.211	0.0217	0.332	6.185	0.0216	0.1965	2.661	0.0128

0.285	0.514	9.581	0.0335	0.259	4.831	0.0169	0.4688	8.733	0.0306
-------	-------	-------	--------	-------	-------	--------	--------	-------	--------

Las concentraciones molares de cladribina a ciclodextrina en la Tabla I se grafican y representan gráficamente como Fig. 1. Las líneas graficadas para cladribina-HP β CD, cladribina-HP β CD y 0.1% de HPMC, y cladribina- γ CD representan la solubilización máxima de cladribina para las condiciones ensayadas, esto es, la proporción de HTA de la concentración de cladribina a la concentración de ciclodextrina. El área por encima de cada una de las líneas graficadas representa condiciones donde está presente exceso de cladribina insoluble. El área por debajo de cada una de las líneas graficadas representa las condiciones donde la ciclodextrina está en exceso de la cantidad necesaria para mantener el complejo en solución. Claramente, los datos en la Tabla I y en la Fig. 1 muestran que el HPMC, un facilitador conocido para formar complejos, no tiene efecto a concentraciones inferiores y tiene un efecto negativo a concentraciones superiores.

La grafica de HTA para cladribina-HP β CD mostrada en la Fig. 1 es aproximadamente lineal; esto es indicativo de un complejo 1:1, en el cual una molécula del fármaco forma complejo con una molécula de ciclodextrina. La Fig. 1 también muestra que es necesaria ciclodextrina adicional para mantener la cladribina en el complejo. Por ejemplo, en el caso de γ -ciclodextrina, aproximadamente 0.10 moles de γ CD se requieren para mantener aproximadamente 0.01 moles de cladribina en su complejo saturado; en el caso de HP β CD, aproximadamente 0.10 moles de ciclodextrina son necesarios para mantener aproximadamente 0.017 moles de cladribina en su complejo saturado. Sin embargo, en caso de γ CD, la solubilidad del fármaco se incrementa significativamente a concentraciones superiores de la ciclodextrina; a una concentración molar de γ CD de aproximadamente 0.15, la pendiente de la línea cambio, indicando la formación de un complejo 1:2 de cladribina a ciclodextrina, esto es, una molécula de cladribina forma complejo con 2 moléculas de γ -CD, que esencialmente circundan y protegen la molécula de cladribina.

Las dos moléculas de γ -CD se cree que se unen con hidrogeno la una a la otra a alta concentración de ciclodextrina e incorporan en la cavidad entre ellas la molécula de cladribina. Se cree que este es un proceso paso a paso, en el cual el complejo 1:1 se forma primero, luego una segunda molécula de γ -CD se une con H con la γ -CD en el complejo 1:1 formando el complejo 1:2. Por supuesto, frecuentemente una mezcla de complejos 1:1 y 1:2 se obtendrá, pero una predominancia del complejo 1:2 es ventajosa. Así, en el caso de γ -CD, una concentración molar de aproximadamente 0.20 de ciclodextrina mantiene aproximadamente 0.017 moles de cladribina en su complejo saturado. A mayores concentraciones de ciclodextrina y fármaco, entonces, existe menos diferencia entre γ CD y HP β CD en la cantidad de ciclodextrina necesaria para una cantidad dada de cladribina, y la γ -CD disuelve proporcionalmente más cladribina que lo que hace la HP β CD. Ya que el complejo 1:2 formado a mayores concentraciones de γ CD es un complejo más fuerte que un complejo 1:1, la cladribina en la solución saturada formada cuando tal complejo 1:2 libera el fármaco en el fluido del cuerpo en la mucosa es aún más inestable, es decir, tiene aún mayor actividad termodinámica, que la cladribina liberada de un complejo 1:1 el cual favorece aun el movimiento mayor del fármaco a través de la mucosa. El complejo con γ CD también es ventajoso porque el γ -CD es una ciclodextrina natural, que presenta así menos temas frente a la toxicidad. Además, en el caso de las formas de dosis oral sólidas, se cree que el complejo 1:2 con γ -CD protege mejor la cladribina de ataque al acido del estómago porque puede esencialmente circundar las moléculas de fármaco con ciclodextrina y así es únicamente bien adecuada para los propósitos de esta invención.

Ejemplo 2

Preparación de complejo de cladribina-ciclodextrina

Parte A:

40 La cladribina forma complejo con HP β CD o γ CD mediante el siguiente método general.

Una suspensión acuosa de cladribina, en exceso, y una solución concentrada (aproximadamente 27% para γ -ciclodextrina y aproximadamente 40% para HP β CD) de ciclodextrina se mezclan con agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 9 horas. Esto logra equilibrio. El exceso, no formado en complejo de cladribina, si existe alguno, se retira mediante filtración. Para formar el complejo saturado sólido de cladribina-ciclodextrina, las soluciones acuosas de cladribina-ciclodextrina se secan mediante liofilización antes de la incorporación en las tabletas bucales u orales sólidas. El procedimiento de liofilización comprende una etapa de congelamiento al llevar rápidamente la solución de formación de complejo a una temperatura de desde aproximadamente -40°C a aproximadamente -80°C durante un periodo de desde aproximadamente 2 a 4 horas, preferiblemente desde aproximadamente 3 a 4 horas, por ejemplo una temperatura de aproximadamente -45°C durante aproximadamente 200 minutos, seguida por una etapa de secado primaria a aproximadamente -25°C durante aproximadamente 80-90 horas, típicamente bajo presión baja, y luego una etapa de secado secundaria a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 15-20 horas.

El producto hecho mediante el procedimiento general anterior se puede analizar mediante HPLC (utilizando una columna de 3 micrones Hipersyl ODS y un acetonitrilo basado en fase móvil, con detección UV a 264 nm) para

- 5 encontrar la proporción en peso de la cladribina a ciclodextrina en el producto final. Las preparaciones del producto final se pueden además caracterizar mediante métodos conocidos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, al inspeccionar la apariencia, definir el contenido de impurezas total mediante HPLC, definir el contenido de agua que utiliza un titulador Karl Fischer, determinar el perfil de disolución mediante un método estándar, por ejemplo utilizando un equipo de aparato II USP<711> y la detección UV a 264 nm, inspeccionando la uniformidad del contenido y efectuando ensayo cuantitativo mediante análisis HPLC del ingrediente activo.

Parte B:

Dos tandas de producto cladribina/ciclodextrina, FD02, en el cual se utilizó γ -CD, y FDC03 en el cual se utilizó HP β CD, se prepararon mediante el procedimiento general anterior como sigue:

- 10 Se suministró agua purificada (585 ml para FD02 y 575 ml para FD03) en un recipiente de vidrio de 1 litro para cada tanda. La γ -ciclodextrina (116 g) y 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (115 g) se pesaron y se agregaron lentamente al agua agitada durante un periodo de 30 minutos. La cladribina (2.53 g para FD02 y 2.76 g para FD03) se pesó y se agregó a las respectivas soluciones de ciclodextrina agitadas. Las soluciones se sometieron a sonicación durante 20 minutos. La solución clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. Las soluciones fueron entonces llenadas en frascos de liofilización de 100 ml (20 ml de solución por frasco) y los frascos llenos se taponaron parcialmente. La liofilización incluyó congelamiento a -45°C durante aproximadamente 3.3 horas, una fase de secado primaria a -25°C bajo una presión de 100 mTorr durante aproximadamente 85.8 horas, y una fase de secado secundaria a 30° C durante aproximadamente 17.5 horas como se establece adelante:

Ciclo de liofilización

Etapa	Proceso	Temperatura	Presión (mTorr)	Tiempo (hrs)
1	Carga	4°C		
2	Mantener la carga	4°C	n/a	2.0
3	Rampa	-45°C	n/a	2.0
4	Congelamiento	-45°C	n/a	3.3
5	Rampa	-25°C	100	2.2
6	Secado primario	-25°C	100	85.8
7	Rampa	30°C	50	4.0
8	Secado secundario	30°C	50	17.5
9	Terminación	30°C	Frascos cerrados bajo vacío	

- 20 Las tandas FD02 y FD03 de cladribina/ciclodextrina hechas mediante el procedimiento anterior se analizaron mediante HPLC (utilizando una columna de 3 micrones de Hipersyl ODS y un acetonitrilo basado en fase móvil con detección UV a 264 nm) y se encontró empíricamente que tiene las siguientes características:

Complejo	Peso: Peso	Proporción en Peso
Cladribina: γ -CD	2.54 g:116.9 g	1:46
Cladribina: HP β CD	2.76 g:115.0 g	1:42

- 25 Los productos se analizaron mediante los métodos DSR y de difracción de rayos X para determinar cualquier cladribina libre en el material liofilizado. De manera importante, las muestras no exhibieron transiciones en la región de 210°C a 230°C, que se asocia con la fusión de cladribina cristalina. En ambos casos, no se registró actividad térmica significativa en el rango de 210°C a 230°C, sugiriendo que los complejos obtenidos al final de la liofilización no tienen

una cantidad significativa de cladribina cristalina libre, considerando la sensibilidad del método analítico (hasta el 3% p/p). Esta conclusión esta soportada por la ausencia de picos de cladribina cristalina proveniente de trazas de difracción de rayos X para ambos complejos FD02 y FD03.

- 5 Como se anotó anteriormente, estos complejos de cladribina: ciclodextrina tienen proporciones en peso de cladribina: ciclodextrina de aproximadamente 1:46 para cladribina: γ -ciclodextrina y aproximadamente 1:42 para cladribina: hidroxipropil- β -ciclodextrina. Las proporciones en peso de cladribina: ciclodextrina cerca a estas, por ejemplo, desde aproximadamente 1:35 a aproximadamente 1:50, son más deseables. Estas proporciones pueden variar dependiendo de la ciclodextrina particular utilizadas y la cantidad de ciclodextrina en la solución formadora de complejos, así como también la temperatura formadora de complejo.

10 **Ejemplo 3**

Estudios farmacocinéticos

La biodisponibilidad de la cladribina cuando forma complejos con γ CDO HP β CD se evaluó en un modelo de perro Beagle. Los datos obtenidos de este modelo se espera que sean representativos para la experiencia humana.

- 15 El complejo saturado de cladribina-ciclodextrina como se preparó en el Ejemplo 2, Parte B, FD02 y FD03, se utilizó para preparar tabletas orales y bucales. Los materiales del complejo se pasaron a través de una malla #18 (0.9 mm) con estearato de magnesio, mezclado durante 5 minutos y comprimida utilizando punzones de 10 mm. Las tabletas de 10 mm tuvieron una estampación superior convexa poco profunda y una estampación plana inferior de borde biselado. Las formulaciones para la fabricación fueron como sigue:

Tabla II, Parte A

Tanda Número		RDT-0418/C	RDT-0418/D
Ingrediente	Número de lote	Mg/tableta	Mg/tableta
Complejo Cladribina / γ -CD	FD 02	232.65*	
Complejo cladribina/2 –HP β CD	FD 03		212.85*
Estearato de magnesio		2.35	2.15
Total		235.00	215.00

- 20 *Esta cantidad de complejo contiene aproximadamente 5 mg de cladribina/tableta.

Tabla II, Parte B

Propiedad de la tableta terminada	Tableta de cladribina: γ -ciclodextrina RDT-0418/C	Tableta de cladribina: HP- β -ciclodextrina RDT-0418/D
Peso promedio	237.0 mg	217 mg
Dureza	4.0 Kp	3.72 Kp
Friabilidad	0.5%	0.4%
Grosor	3,8 mm	3.3 mm
Desintegración	8 minutos	8 minutos

Los estudios de biodisponibilidad y farmacocinética conducidos en un modelo de perro Beagle como sigue.

Perros Beagle machos exogámicos (identificados como PM01-PM06) obtenidos de IDRI (Dunakeszi, Hungría) se les permitió una dieta de laboratorio y agua *ad libitum*. Los mismos perros fueron utilizados en el estudio para minimizar la variabilidad inter e intrasujeto. Se condujeron estudios de biodisponibilidad y farmacocinética como sigue.

5 En el primer periodo de ensayo, 5 mg de cladribina (0.25 mg/ml en solución salina isotónica) se administró intravenosamente a los sujetos de ensayo. Se recolectaron muestras de sangre en varios intervalos de tiempo durante 48 horas. En el segundo periodo de ensayo la mitad de los sujetos recibieron bucalmente una tableta como se describió anteriormente que contiene un complejo saturado de cladribina- γ CD o $-\text{HP}\beta\text{CD}$. Se recolectaron muestras de sangre en serie durante 48 horas. El tercer periodo de ensayo repitió el segundo periodo de ensayo con la excepción de que los sujetos que recibieron previamente la tableta bucal de γ -ciclodextrina se les dio ahora tabletas bucales de hidroxipropil- β -ciclodextrina, con receptores de la tableta de hidroxipropil- β -ciclodextrina provenientes del segundo periodo que recibieron tabletas bucales de γ -ciclodextrina. El cuarto y quinto periodo de ensayo repitieron los periodos de ensayo 2 y 3 con la excepción de que las tabletas fueron dadas oralmente.

15 Los niveles de cladribina en la sangre se midieron mediante HPLC y un método LC/MS/MS. Se utilizó un sistema de análisis de datos farmacéuticos y farmacodinámico TopFit 2.0 para el análisis farmacocinético de los datos. El resultado del estudio de biodisponibilidad para el control (intravenoso) y los complejos de cladribina- ciclodextrina están presentes en las Tablas III a IV y se resumen en la Tabla VIII.

Los encabezamientos de las columnas en la Tabla III se definen como sigue:

C_{inicial} es el valor extrapolado al final del bolo;

C_{primero} es la primera concentración medida a los 5 minutos después de que se administra la dosis;

20 $T_{1/2}$ terminal es la eliminación de la vida media terminal;

AUD es el área bajo los datos medidos, integrada con la regla trapezoidal lineal;

AUD_{ext} es el área extrapolada proveniente del punto de tiempo medido hasta el infinito;

AUC es AUD extrapolado hasta el infinito;

Cl_{tot} es el espacio total (dosis/AUC); y

25 MR_{tot} es el tiempo de residencia medio.

Los encabezamientos de las columnas de las tablas IV a VII se definen como sigue:

C_{max} es la concentración pico medida;

T_{max} es el tiempo a C_{max} ;

$t_{1/2}$ terminal es la eliminación de la vida media terminal;

30 AUD es el área bajo los datos medidos, integrada con la regla trapezoidal lineal;

AUD_{ext} es el área extrapolada del último punto de tiempo medido hasta infinito;

AUC es AUD extrapolado hasta el infinito;

MRT_{tot} es el tiempo de residencia medio; y

F es la biodisponibilidad expresada en %.

35 Las áreas pico, las curvas de calibración, la precisión, los valores de precisión y las concentraciones se determinaron utilizando un software de análisis 1.1 (PE SCIEX, Foster City, US). Para el cálculo de la desviación media y estándar, se utilizó un software Excel 5.0. La curva de calibración se ajustó utilizando la proporción de concentraciones del analito y el estándar interno versus la proporción de las áreas pico de ellas. Se ajustó una línea recta sobre los puntos experimentales al ponderar el análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados. El esquema de ponderación utilizado fue 1/concentración al cuadrado como pg/ml de plasma.

40

5 En los puntos de tiempo tempranos después de la Administración intravenosa las concentraciones de plasma excedieron el límite superior de la curva de calibración. Así una cantidad inferior de la muestra se reinyectó para probar la respuesta del detector lineal. Ya que la proporción de estándar/estándar interno permaneció igual en la respuesta apropiada del detector, las concentraciones mayores de 100 ng/ml podrían ser aceptadas. Para el cálculo de la media, la desviación estándar y el CV% se utilizó un software Excel 5.0. Los niveles inferiores del límite de cuantificación no fueron aceptados. Los valores de la media D.E. se calcularon solo para las concentraciones medidas después de la Administración intravenosa.

Tabla III

Perro	Bolo intravenoso, 5 mg cladribina/animal											
	C _{inicial} (ng/ml)	C _{primero} (ng/ml)	t _{1/2} terminal (h)	AUD (ng.h/ml)	AUD _{ext} (%)	AUC (ng.h/ml)	Cl _{tot} (ml/min)	MRT _{tot} (h)	Peso del cuerpo (kg)	Dosis (mg/kg)	AUC/Dosis	Cl _{tot} /kg (ml/min/kg)
PM01	655	560	10.04	426	1.4	432	193	1.3	10.98	0.46	949	17.6
PM02	525	446	8.5	337	1.4	342	244	1.2	13.86	0.36	948	17.6
PM03	726	605	10.7	426	1.5	433	192	1.3	12.44	0.40	1077	15.4
PM04	569	477	11.0	379	1.4	383	217	1.4	11.98	0.42	918	18.1
PM05	335	306	11.3	334	1.0	338	247	1.5	14.28	0.35	965	17.3
PM06	567	478	9.9	359	1.9	366	228	1.3	12.94	0.39	947	17.6
Media	563	479	10.3	377	1.4	382	220	1.3	12.75	0.40	967	17.3
D.E	133	103	1.0	41	0.3	42	24	.01	1.22	0.04	56	0.9
CV%	24	22	9.8	11	20	11	11	9	10	10	6	5

Tabla IV

Perro	Administración bucal 5 mg cladribina/animal										
	Tableta1 : Complejo γ - ciclodextrina (RDT- 0418/C)										
	C _{max}	T _{max}	t _{1/2} terminal	AUD	AUD _{ext}	AUC	MRT _{Tot}	Peso del cuerpo	Dosis	AUC/Dosis	F
	(ng/ml)	(h)	(h)	(ng.h/ml)	(%)	(ng.h/ml)	(h)	(kg)	(mg/kg)		%
PM01	31.1	4.0	15.1	115	1.8	117	6.7	12.16	0.41	285	30.0
PM02	78.8	2.0	16.9	159	1.2	161	4.2	14.72	0.34	474	50.0
PM03	107.0	2.0	21.5	214	1.6	218	4.6	12.50	0.40	545	50.6
PM04	37.3	1.5	13.3	96	1.0	97	4.2	13.02	0.38	253	27.5
PM05	30.7	3.0	9.2	92	0.4	93	4.9	15.52	0.32	289	29.9
PM06	65.4	3.0	13.2	108	0.7	109	4.5	14.40	0.35	314	33.1
Media	58.4	2.6	14.9	131	1.1	133	4.8	13.72	0.37	360	36.9
D.E	13330.9	103.09	4.1	47	0.5	48	1.0	1.35	0.04	120	10.6
CV%	53	36	28	36	48	37	20	10	10	33	29

Tabla V

Administración bucal; 5 mg cladiribina/animal												
Tableta- 2: complejo hidroxipropil- β -ciclodextrina (RDT-0418/D)												
Perro	C _{max}	T _{max}	t _{1/2} terminal	AUD	AUD _{ext}	AUC	MRT _{tot}	Peso del cuerpo	Dosis	AUC/Dosis	F	
	(ng/ml)	(h)	(h)	(ng.h/ml)	(%)	(ng.h/ml)	(h)	(kg)	(mg/kg)		F	
PM01	78.0	2.0	10.9	128	0.5	129	3.7	12.32	0.41	318	33.5	
PM02	95.6	0.8	13.8	102	1.3	103	3.7	14.96	0.33	308	32.5	
PM03	54.0	2.0	9.1	106	0.6	107	4.7	12.90	0.39	276	25.6	
PM04	51.5	1.0	15.5	120	0.8	121	3.3	12.74	0.39	308	33.6	
PM05	50.9*	0.75*	13.9	83*	0.6*	84*	2.88*	15.08	0.33	253*	29.6*	
PM06	33.4	2.0	13.1	84	1.4	85	5.3	13.68	0.37	233	24.6	
Media	62.5	1.6	12.7	108	0.9	109	4.1	13.61	0.37	289	30.0	
D.E	24.4	0.6	2.3	17	0.4	17	0.8	1.18	0.03	35	4.5	
CV%	39	40	18	16	44	16	20	9	8	12	15	

*: Excluido de la media (porque el sujeto tragó la forma de fármaco)

Tabla VI

Perro												
Administración Oral; 5 mg cladiribina/animal												
Tableta-1: complejo de γ -ciclodextrina (RDT- 0418/C)												
	C _{max}	T _{max}	t _{1/2} terminal	AUD	AUD _{ext}	AUC	MRT _{tot}	Peso del cuerpo	Dosis	AUC/Dosis	F	
	(ng/ml)	(h)	(h)	(ng.h/ml)	(%)	(ng.h/ml)	(h)	(kg)	(/gmkg)		(%)	
PM01	218.9	0.8	11.0	193	0.4	194	2.6	12.70	0.39	493	51.9	
PM02	141.2	0.5	10.2	156	0.3	156	2.3	15.08	0.33	470	49.6	
PM03	234.9	0.3	13.3	214	0.4	215	1.9	13.18	0.38	567	52.6	
PM04	99.6	2.0	16.2	172	0.8	174	3.5	13.18	0.38	459	50.0	
PM05	17.6*	1.5*	10.2*	52*	2*	53*	3.29*	15.52	0.32	165*	17.0*	
PM06	161.8	0.3	11.1	148	0.4	148	2.1	14.52	0.34	430	45.4	
Media	171.3	0.8	12.4	177	0.5	177	2.5	14.03	0.36	484	49.9	
D.E	55.8	0.7	2.4	27	0.2	27	.06	1.16	0.03	52	2.8	
CV%	33	97	20	15	42	15	25	8	8	11	6	

*: Excluido de la media (porque los valores obtenidos fueron altamente anómalos comparados con aquellos de los otros sujetos)

Tabla VII

Perro	Administración Oral; 5 mg cladribina/animal											
	Tableta-2: complejo de hidroxipropil-β-ciclodextrina (RDT- 0418/D)											
	C _{max}	T _{max}	t _{1/2} terminal	AUD	AUD _{ext}	AUC	MRT _{Tot}	Peso del cuerpo	Dosis	AUC/Dosis	F	
	(ng/ml)	(h)	(h)	(ng.h/ml)	(%)	(ng.h/ml)	(h)	(kg)	(/gmkg)		(%)	
PM01	143.3	0.5	12.8	174	0.5	175	2.3	12.72	0.39	445	46.9	
PM02	86.9	1.5	10.6	121	0.5	122	3.4	15.00	0.33	366	38.6	
PM03	231.5	0.3	12.6	199	0.4	200	20.	13.24	0.38	530	49.2	
PM04	114.3	1.5	15.0	171	0.8	172	3.7	13.16	0.38	453	49.3	
PM05	147.5	1.0	14.2	149	0.7	150	3.2	15.32	0.33	460	47.6	
PM06	68.5	0.5	16.9	121	0.9	123	2.8	14.32	0.35	352	37.2	
Media	132.0	0.9	13.7	156	0.6	157	2.9	13.96	0.36	434	44.8	
D.E	57.7	0.5	2.2	31	0.2	31	0.6	1.07	0.03	66	5.4	
CV%	44	62	16	20	31	20	22	8	8	15	12	

Tabla VIII

Perro	Biodisponibilidad de cladribina en perros (dosis dada en mg de cladribina/animal)					
	Complejo de γ -ciclodextrina			Complejo de HP- β -ciclodextrina		
	Bucal (5 mg)	Oral (5 mg)	Oral ^a (5 mg)	Bucal (5 mg)	Oral (5 mg)	Oral ^a (5 mg)
PM01	30.0	51.9	35.3	33.5	46.9	17.0
PM02	50.0	49.6	39.5	32.5	38.8	19.0
PM03	50.6	52.6	27.4	25.6	49.2	25.1
PM04	27.5	50.0	24.9	33.6	49.3	26.5
PM05	29.9	17.0	36.1	29.6*	47.6	27.1
PM06	33.1	45.4	42.3	24.6	37.2	31.7
Media	36.9	49.9	34.2	30.0	44.8	24.5
D.E	10.6	2.8	6.8	4.5	5.4	5.3
CV%	29	6	20	15	12	21

*:excluido de la media (porque los valores obtenidos fueron altamente anómalos comparados con aquellos para los otros sujetos)

** : excluido de la media (por que el sujeto tragó la forma de fármaco)

a: exceso de ciclodextrina, $\approx 10x$ que para el complejo saturado.

La cantidad total de ciclodextrina en estos estudios es ≈ 2.5 mg con 5 mg de cladribina.

5 Se efectuó el análisis farmacocinético sobre la base de concentración de plasma individual versus las curvas de tiempo. Se calculó la media de la D. E. de los parámetros obtenidos de los datos individuales. Se utilizó la regla trapezoidal lineal para el cálculo del área bajo la curva del tiempo de concentración del plasma desde 0 hasta la última concentración medida (AUD). Utilizando la línea de regresión terminal el área se extrapoló hasta e infinito ($AUC_{t \rightarrow \infty}$) se calculó de la siguiente manera: $AUC_{t \rightarrow \infty} = C_{calc}/\lambda_z$.

10 Donde: C_{calc} representa la concentración de plasma estimada mediante la línea de regresión en el último punto de tiempo de muestreo con la concentración medida por encima del límite de cuantificación, y λ_z representa la velocidad constante calculada desde la línea de regresión.

15 Los puntos que determinan la línea de regresión, es decir, la fase terminal, se seleccionaron mediante determinación visual del segmento lineal de la curva semilogarítmica. El área total bajo la curva (AUC) se calculó al agregar juntas las áreas parciales: $AUC = AUD + AUC_{t \rightarrow \infty}$. Los valores de AUC se normalizaron mediante la dosis presente dada en el periodo particular. En el cálculo de la biodisponibilidad, el valor bucal AUC/dosis se dividió mediante el valor de AUC/dosis intravenoso.

Se obtuvieron las curvas de nivel- tiempo de plasma individual. Se encontró una variabilidad interindividual pequeña después de la Administración intravenosa. Después de una disminución inicial muy rápida, la vida media de la

5 eliminación terminal de cladribina fue de aproximadamente 10 horas. La depuración total media probó ser de 17ml/min/kg. Durante la administración bucal de las dos formulaciones, el periodo de disolución fue mayor para el complejo de cladribina: γ - ciclodextrina comparado con el complejo de cladribina: HP- β -ciclodextrina. Aunque las concentraciones pico y los perfiles de absorción mostraron una variabilidad interindividual alta después de tanto las administraciones bucal como oral, las exposiciones totales (AUC) mostraron mucha menor variabilidad. La biodisponibilidad oral probada fue buena: $50 \pm 3\%$ y $45 \pm 5\%$ para los complejos de γ - ciclodextrina e hidroxipropil- β -ciclodextrina, respectivamente. Los valores de biodisponibilidad bucal fueron inferiores: $37 \pm 10\%$ para el complejo de γ -ciclodextrina y $30 \pm 4.5\%$ para el complejo de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

10 Los resultados de los estudios farmacocinéticos en perros comparativos adicionales del complejo de γ - ciclodextrina y la mezcla se establece en la Tabla IX adelante. La columna de "complejo oral" describe los resultados de la biodisponibilidad absoluta de 5 mg de cladribina en 2.5 g de γ -ciclodextrina; este es de aproximadamente 10 veces la cantidad de ciclodextrina en un complejo saturado con 5 mg de cladribina. Esta preparación fue la misma que en la columna "mezcla oral", con la excepción de que el complejo se efectuó opuesto a solamente mezclar los componentes. Los resultados de la "mezcla oral" y "complejo oral" son comparables, indicando que con tal gran exceso de ciclodextrina, se forma un complejo durante la disolución, interfiriendo con la disolución y ejerciendo un impacto negativo sobre la biodisponibilidad. Los mismos perros y el mismo método experimental se utilizaron tal como antes. Estos resultados muestran que el uso de ciclodextrina excesivo es contraproducente, es decir, el complejo saturado de cladribina/ciclodextrina sustancialmente libre de ciclodextrina en exceso de la cantidad mínima requerida para mantener sustancialmente toda la cladribina en el complejo suministró tanto biodisponibilidad mejorada como variabilidad interpaciente disminuida.

Tabla IX

Perro	Biodisponibilidad de 5 mg de cladribina en 2.5 g de γ - ciclodextrina			
	Dosis del complejo: mg cladribina /animal			
	Tableta Bucal	Tableta Oral	Mezcla Oral 10x en Cápsula ^a	Complejo Oral 10x en Cápsula ^a
PM	30.0	51.9	35.3	39.5
PM	50.0	49.6	29.5	27.5
PM	50.6	52.6	27.4	32.6
PM	27.5	50.0	24.9	34.7
PM	29.9	17.0*	36.1	12
PM	33.1	45.4	42.3	32.7
Media	36.9	49.9	34.2	33.4
D.E	10.6	2.8	6.8	4.3
C.V%	29	6	20	1.3

*: Excluida de la media

a: exceso de ciclodextrina, $\approx 10x$ que para el complejo saturado. La cantidad total de ciclodextrina en estos estudios es de ~ 2.5 gm con 5 mg de cladribina.

25 Los resultados de los estudios farmacocinéticos anteriores se representan gráficamente en las Figs. 2-6.

La Fig. 2 muestra el perfil de plasma para cladribina en perros después de la Administración de 5 mg de dosis única en varias formulaciones descritas anteriormente, donde los datos son el promedio \pm D.E. para 5-6 animales por grupo. La concentración de fármaco promedio en pg/ml de plasma se grafica contra el tiempo en horas. Aunque cada ensayo se condujo durante un periodo de 48 horas, solamente las primeras 6 horas fueron presentadas en las gráficas; después de las 6 horas, la mayoría de las concentraciones había regresado a una línea base cercana y por lo tanto no se muestra en las gráficas. Los valores (\diamond) intravenosos son considerados por dar el 100% de la biodisponibilidad,

y los niveles de plasma para las formas oral y bucal se compararon con esta. Los significados de los símbolos son dados en la BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS anterior. Las formulaciones bucales de los complejos saturados con γ -ciclodextrina (*) e hidroxipropil- β -ciclodextrina (x) se encontraron como menos efectivos que las formulaciones orales en estos ensayos, y esto se ve fácilmente en la Fig. 2. Los resultados para las 5 diferentes formulaciones orales pueden ser más fácilmente vistos mediante la referencia a las Figs. 3-5.

5 La Fig. 3 suministra una comparación de los perfiles del plasma para la formulación (♦) intravenosa, la formulación del complejo saturado de cladribina- γ -ciclodextrina oral y la formulación (●) del complejo saturados suministra una comparación de cladribina-hidroxipropil- β -ciclodextrina oral mostrado en la Fig. 2. Ambas formulaciones lograron los perfiles deseados.

10 La Fig. 4 suministra una comparación de los perfiles de plasma para la formulación del complejo saturado de cladribina- γ -ciclodextrina (●) la cápsula oral de la mezcla física de cladribina con un exceso diez veces de γ -ciclodextrina (°) y la cápsula oral del complejo de cladribina- γ CD con diez veces el exceso de γ -ciclodextrina (□) mostrada en la Fig. 2. Aquí es evidente que el exceso de ciclodextrina disminuye la cantidad de cladribina en el plasma, particularmente en la primera hora de administración.

15 La Fig. 5 suministra una comparación de los perfiles del plasma para el complejo saturado de hidroxipropil- β -ciclodextrina oral para la formulación (Δ) y la cápsula oral de una mezcla física de cladribina con un exceso diez veces de hidroxipropil- β -ciclodextrina (Δ) mostrado en la Fig. 2. Aquí es de nuevo fácilmente evidente que el exceso de ciclodextrina disminuye la cantidad de cladribina en el complejo. En este caso, la disminución se ve en las primeras dos horas después de la administración.

20 La Fig. 6 describe las áreas acumuladas bajo las curvas (AUC) en pg xh/ml para las ocho formulaciones mostradas en la Fig. 2. De nuevo, los datos son un promedio para los 5-6 animales por grupo.

25 Las figuras así gráficamente ilustran lo que se muestra por medio de los datos en las tablas III a IX, que el complejo saturado de cladribina-ciclodextrina, formulada como una forma de dosis oral o transmucosa sólida sustancialmente libre de ciclodextrina en exceso de la cantidad mínima requerida para mantener sustancialmente toda la cladribina en el complejo, suministra biodisponibilidad mejorada con variabilidad interpaciente aceptable.

Lo anterior se considera como solo ilustrativo de los principios de la invención. Además, ya que numerosas modificaciones y cambios ocurren fácilmente para aquellos expertos en la técnica, no se desea limitar la invención a la construcción y operación exacta mostrada y descrita, y de acuerdo con esto, se puede recurrir a todas las modificaciones y equivalentes de los mismos, que caigan dentro del alcance de la invención reivindicada.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende un complejo saturado de cladribina-ciclodextrina formulado en una forma de dosis oral sólida, dicha composición esta sustancialmente libre de ciclodextrina en exceso de la cantidad mínima requerida para maximizar la cantidad de cladribina en el complejo o para mantener sustancialmente toda la cladribina en el complejo, en donde la ciclodextrina es γ -ciclodextrina o hidroxipropil- β -ciclodextrina y en donde la proporción en peso de cladribina a ciclodextrina es de 1:35 a 1:50.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la ciclodextrina es γ -ciclodextrina.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la ciclodextrina es hidroxipropil- β -ciclodextrina
- 10 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el complejo comprende un complejo 1:2 de cladribina: γ -ciclodextrina.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la proporción en peso de cladribina a γ -ciclodextrina es 1:46.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la proporción en peso de cladribina a hidroxipropil- β -ciclodextrina es 1:42.
- 15 7. La composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la proporción molar aproximada de cladribina ciclodextrina corresponde a un punto ubicado en un diagrama de solubilidad de fase para complejos saturados de cladribina en concentraciones variantes de ciclodextrina.
8. La composición de acuerdo a la reivindicación 7, en donde la ciclodextrina es γ -ciclodextrina y el punto es tomado desde la porción del diagrama de solubilidad de fase indicativo de la formación de un complejo 1:2 de cladribina: γ -ciclodextrina.
- 20 9. Uso de un complejo saturado de cladribina-ciclodextrina en la formulación de una forma de dosis oral sólida sustancialmente libre de ciclodextrina en exceso de la cantidad mínima requerida para maximizar la cantidad de cladribina en el complejo o para mantener sustancialmente toda la cladribina en el complejo, para la Administración en el tratamiento de los síntomas de una condición que responde a la cladribina, en donde la ciclodextrina es γ -ciclodextrina o hidroxipropil- β -ciclodextrina y en donde la proporción en peso de cladribina a ciclodextrina es de 1:35 a 1:50.
- 25 10. Uso de acuerdo a la reivindicación 9, en donde la condición que responde a la cladribina se selecciona del grupo que consiste de esclerosis múltiple, artritis reumatoide y leucemia.
- 30 11. Uso de acuerdo a la reivindicación 10, en donde la condición que responde a la cladribina es esclerosis múltiple.
12. Uso de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde la ciclodextrina es γ -ciclodextrina.
13. Uso de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde la ciclodextrina es hidroxipropil- β -ciclodextrina.
- 35 14. Uso de acuerdo a la reivindicación 12, en donde la proporción en peso de la cladribina a la γ -ciclodextrina es 1:46.
15. Uso de acuerdo a la reivindicación 13, en donde la proporción en peso de cladribina a hidroxipropil- β -ciclodextrina es 1:42.
16. Uso de acuerdo a la reivindicación 12, en donde el complejo comprende un complejo 1:2 de cladribina: γ -ciclodextrina.
- 40 17. Uso del complejo saturado de cladribina-ciclodextrina en la formulación de una forma de dosis oral sólida sustancialmente libre de ciclodextrina en excesos de la cantidad mínima requerida para maximizar la cantidad de cladribina en el complejo o para mantener sustancialmente toda la cladribina en el complejo, para mejorar la biodisponibilidad oral de cladribina, en donde la ciclodextrina es γ -ciclodextrina o hidroxipropil- β -ciclodextrina y donde la proporción en peso de cladribina ciclodextrina es de 1:35 a 1:50.
- 45 18. Uso de acuerdo a la reivindicación 17, en donde la ciclodextrina es γ -ciclodextrina.

19. Uso de acuerdo a la reivindicación 17, en donde la ciclodextrina es hidroxipropil- β -ciclodextrina.
20. Uso de acuerdo a la reivindicación 18, en donde la proporción en peso de cladribina a γ -ciclodextrina es 1:46.
21. Uso de acuerdo a la reivindicación 19, en donde la proporción en peso de cladribina a hidroxipropil- β -ciclodextrina es 1:42.
- 5 22. Uso de acuerdo a la reivindicación 18, en donde el complejo comprende un complejo 1:2 de cladribina: γ -ciclodextrina.
23. Un complejo 1:2 de cladribina: γ -ciclodextrina.
24. Una mezcla de un complejo 1:1 de cladribina: γ -ciclodextrina y un complejo 1:2 de cladribina: γ -ciclodextrina, en donde el complejo 1:2 es el predominante.

10

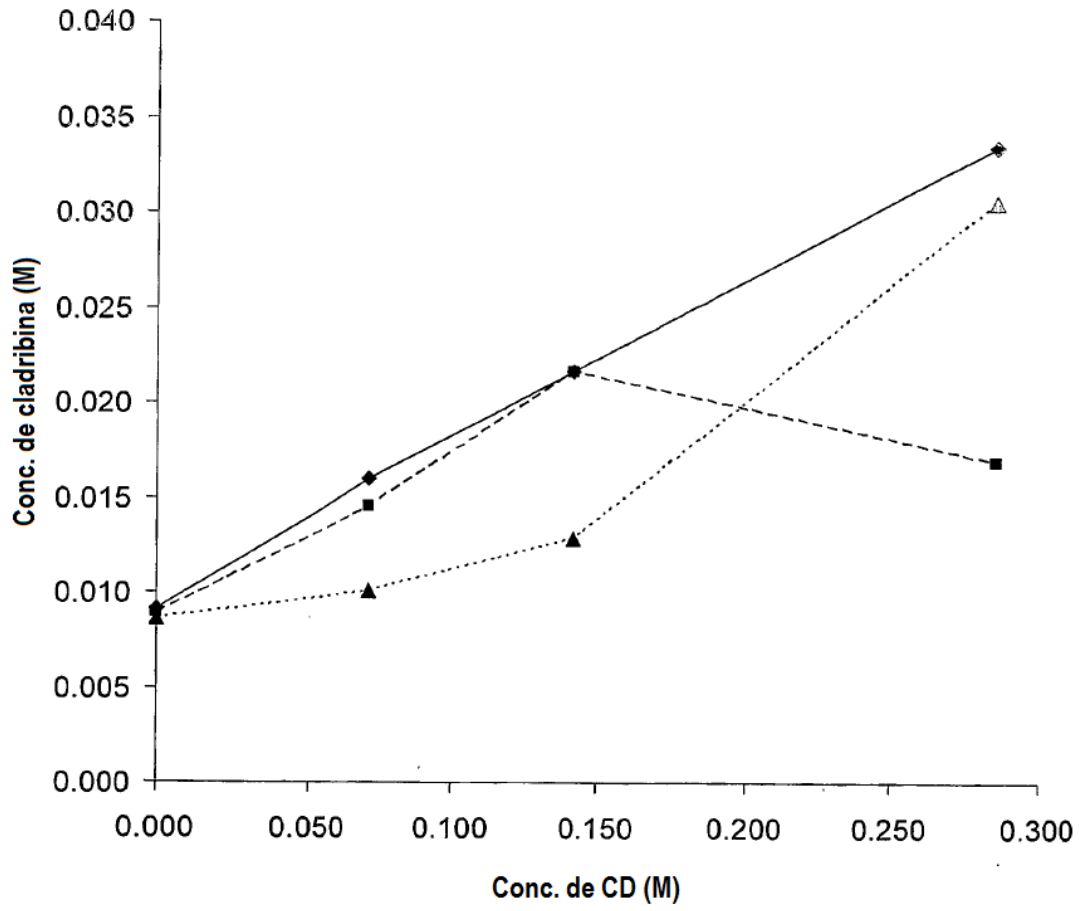


Fig. 1

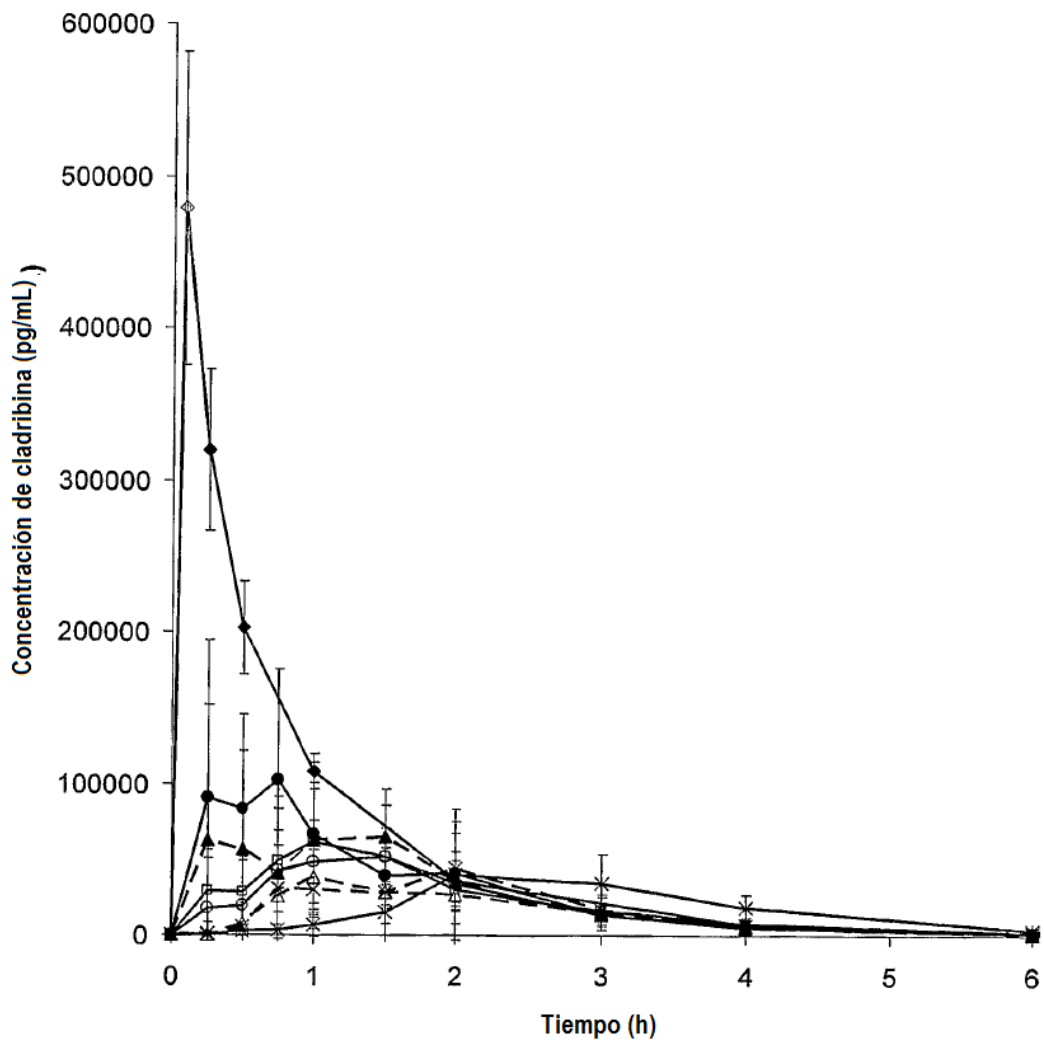


Fig. 2

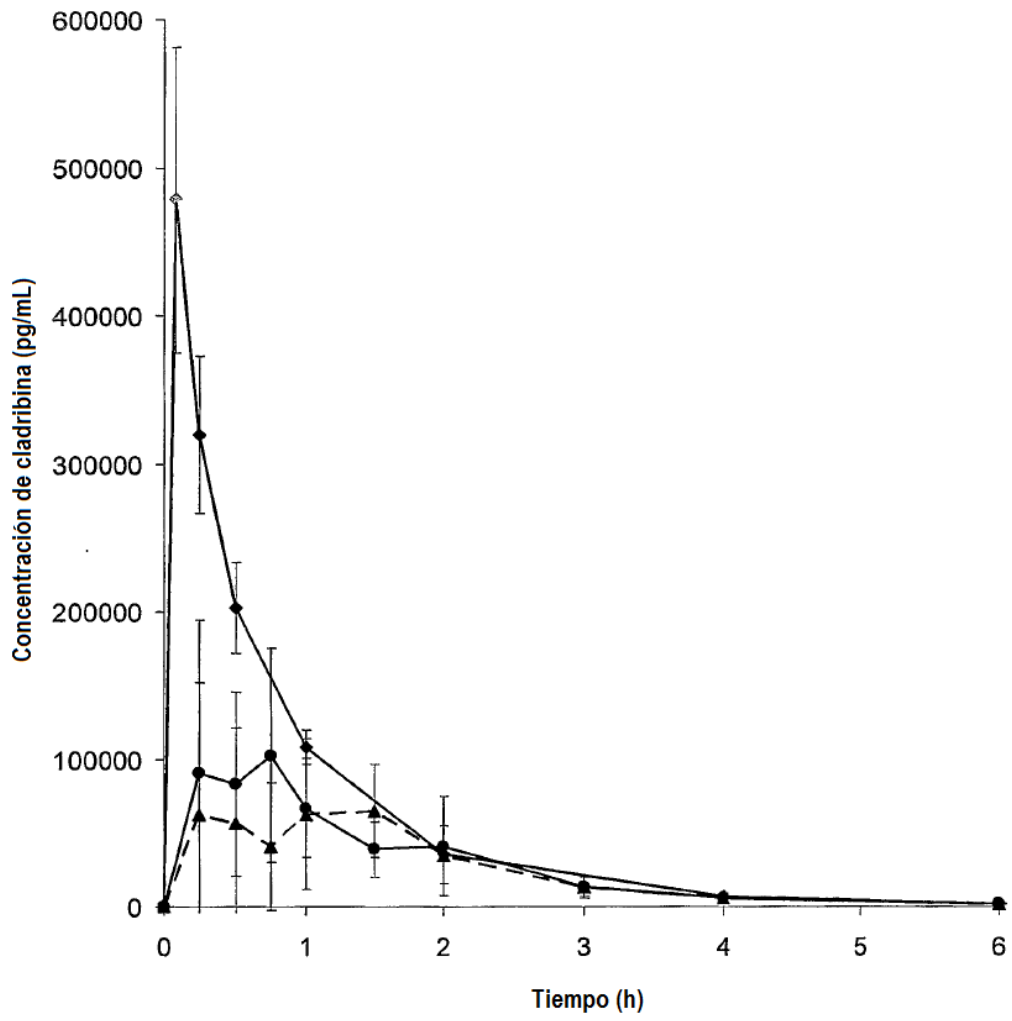


Fig. 3

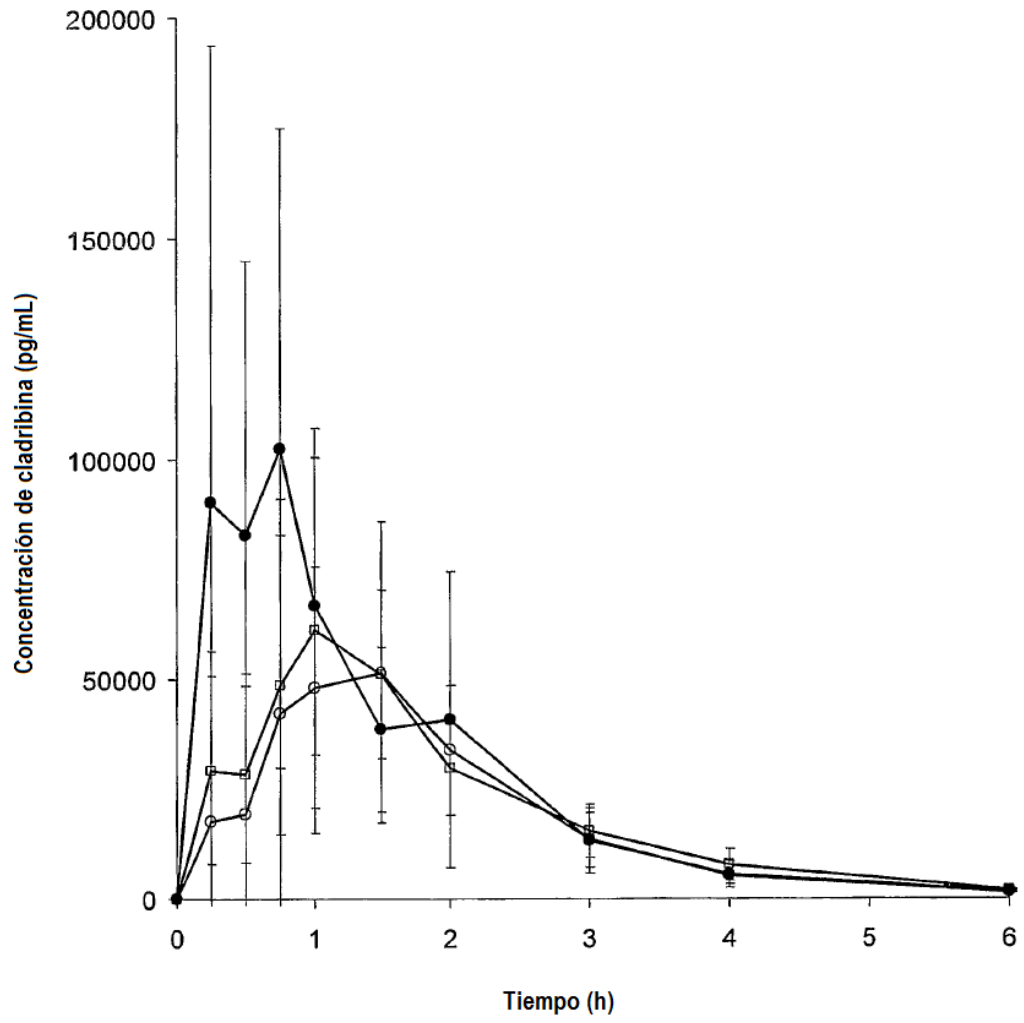


Fig. 4

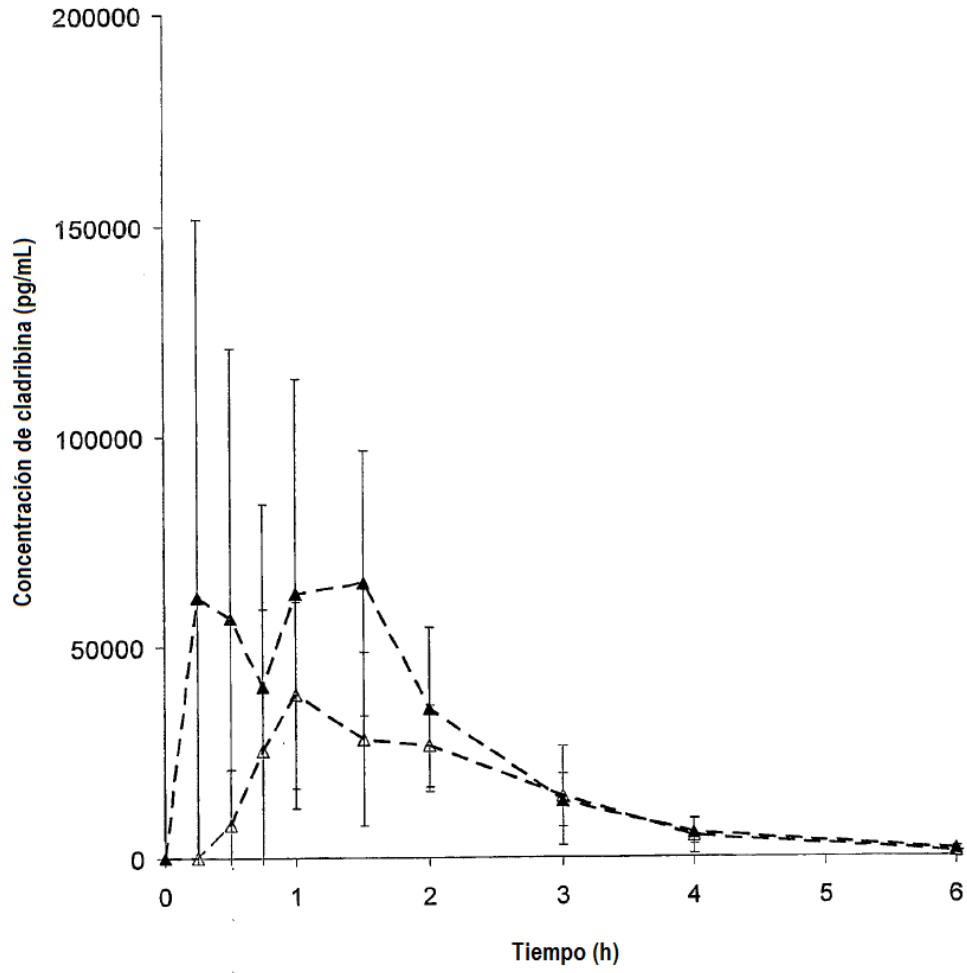


Fig. 5

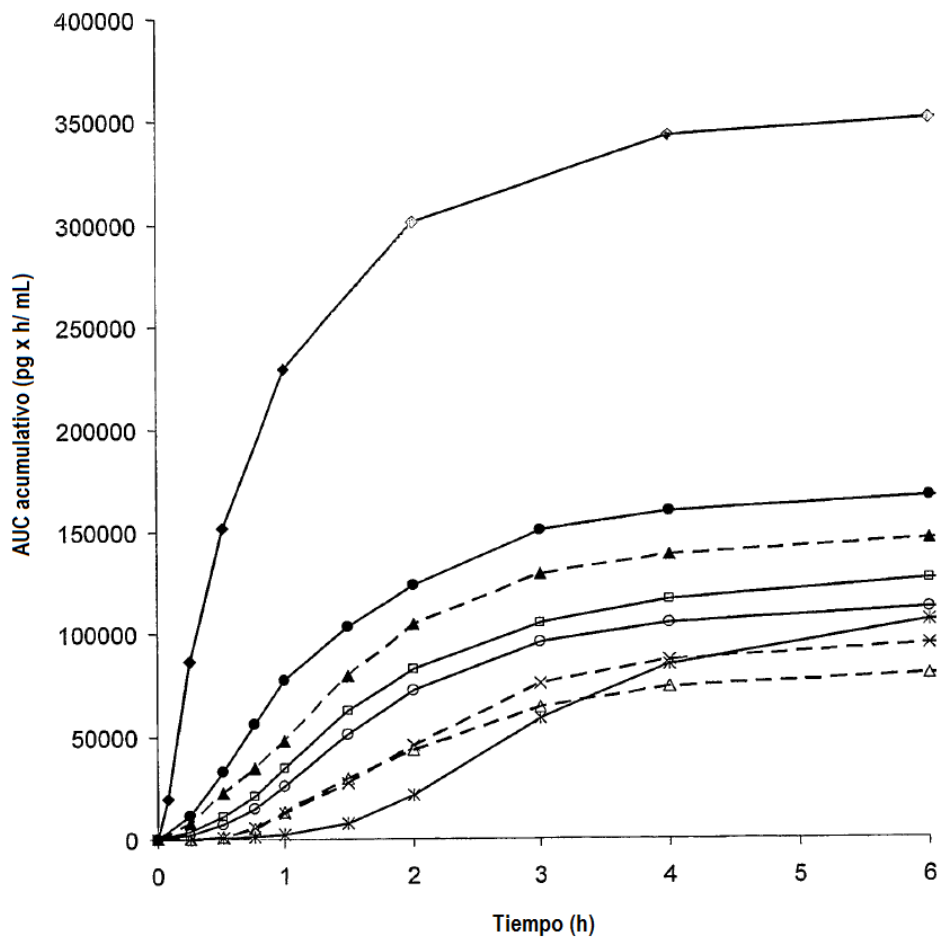


Fig. 6