

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 291**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7076** (2006.01)

**A61K 38/21** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2015 PCT/GB2015/050177**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15114315**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2015 E 15702549 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 3099307**

54 Título: **Uso de cladribina para tratar neuromielitis óptica**

30 Prioridad:

**29.01.2014 GB 201401465**

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

**19.02.2018**

73 Titular/es:

**CHORD THERAPEUTICS S.A.R.L. (100.0%)  
CTN14 Eclosion 14 chemin des Aulx  
1228 Plan-les-Ouates, CH**

72 Inventor/es:

**ROACH, ARTHUR HENRY y  
REJDAK, KONRAD**

74 Agente/Representante:

**ZUAZO ARALUZE, Alexander**

ES 2 655 291 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).

**USO DE CLADRIBINA PARA TRATAR NEUROMIELITIS ÓPTICA****DESCRIPCIÓN****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de 2'-cloro-2'-desoxiadenosina, a continuación en el presente documento denominada cladribina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para tratar o mejorar un trastorno inflamatorio, autoinmunitario, en particular el trastorno inflamatorio autoinmunitario neuromielitis óptica, a continuación en el presente documento denominado NMO, también conocido como enfermedad de Devic o síndrome de Devic.

**Antecedentes de la invención**

15 Las enfermedades inflamatorias son una gran familia de trastornos en los que la actividad de los elementos del sistema inmune produce una amplia variedad de signos y síntomas en el organismo incluyendo fiebre, exantema, dolor, hinchazón, debilidad y muchos tipos de daño tisular. Un subconjunto de enfermedades inflamatorias también se clasifican como enfermedades autoinmunitarias debido a la evidencia de que en estos casos la activación del sistema inmunitario está asociada con una reactividad aberrante contra algunas de las propias proteínas normales u otras estructuras del organismo. Las enfermedades inflamatorias autoinmunitarias pueden dar como resultado síntomas que oscilan entre moderados y graves tales como ceguera, quedar confinado en silla de ruedas o postrado en la cama, o incluso la muerte. La variabilidad en la presentación de la enfermedad es común y la gravedad puede variar de manera notable entre pacientes con el mismo trastorno.

25 La NMO es un trastorno inflamatorio autoinmunitario poco frecuente con una prevalencia estimada de 1,5 - 4,4 por 100.000 habitantes, dando como resultado 12.000-35.000 pacientes calculados en los EE.UU. y en Europa en combinación. La edad del comienzo puede oscilar desde la adolescencia o incluso la infancia, hasta la edad adulta avanzada con una mediana de hacia el final de los 30 años. Hay una marcada preponderancia femenina frente a masculina que se ha informado que es de hasta 9:1.

30 El comienzo clínico de la NMO habitualmente es agudo y en dos tercios de los casos un pródromo de síntomas pseudogripales puede preceder a los problemas neurológicos. Normalmente los síntomas aparecen fuertemente en los ataques (recaídas) que duran varias semanas, separados por periodos de remisión que duran varios meses. No obstante, a medida que la enfermedad avanza, los síntomas se hacen cada vez más presentes durante los periodos de remisión. Los principales síntomas de la NMO son pérdidas de visión y de la función de la médula espinal. La neuritis óptica puede manifestarse como alteración visual con disminución de la agudeza visual, posiblemente con pérdida de la visión cromática. Más de la mitad de los pacientes con NMO con recaídas se quedan ciegos de uno o de ambos ojos en cinco años. El efecto sobre la función de la médula espinal habitualmente conduce a debilidad muscular, sensación reducida e incluso la pérdida del control de la vejiga y el intestino. Un enfermo de NMO típico puede tener debilidad espástica aguda y grave de las piernas o incluso de las cuatro extremidades con signos sensitivos y a menudo acompañados por pérdida del control de la vejiga. Puede producirse la muerte en algunos casos debido a la alteración de la respiración durante un ataque. Los estudios patológicos han revelado lesiones en el nervio óptico y la médula espinal con evidencia de inflamación y desmielinización.

45 La NMO, aunque presenta algunos síntomas que son similares a la esclerosis múltiple (EM), tal como los ataques recurrentes de síntomas neurológicos asociados con la actividad de la enfermedad en el nervio óptico y la médula espinal y que conducen a diversas discapacidades con recuperación variable, es de hecho claramente distinta de la EM desde el punto de vista clínico, radiológico, patológico, y en lo que se refiere a los enfoques de tratamiento. Esta distinción es de gran importancia ya que el tratamiento de la NMO y el pronóstico de la enfermedad son fundamentalmente diferentes de la EM.

50 En relación con los síntomas clínicos, el transcurso de la enfermedad en la mayoría de los pacientes tanto con NMO como con EM incluye ataques (recaídas) que normalmente duran semanas durante los que los antiguos síntomas pueden agravarse y pueden aparecer nuevos. En comparación con la EM, las recaídas en la NMO generalmente son más frecuentes y más graves. En la NMO, estos ataques alternan con periodos estables durante los que se mantienen en cierta medida las incapacidades que aparecieron en la última recaída. En contraposición, en la fase temprana de la EM, los síntomas que aparecieron durante la(s) recaída(s) anterior(es) pueden resolverse completamente. En pacientes con fase tardía de EM (y en un subconjunto de casos denominados EM progresiva) hay una gravedad de los síntomas que aumenta lentamente entre recaídas, e incluso un cese de actividad de recaída distinguible. Este patrón es poco frecuente en la NMO.

65 En relación con los hallazgos radiológicos, la obtención de imágenes por resonancia magnética ha demostrado que las lesiones de médula espinal en pacientes con NMO, son amplias longitudinalmente implicando tres o más segmentos y habitualmente son simétricas (implicando ambos lados de la médula en extensiones similares), mientras que en la EM las lesiones en la médula espinal no son tan grandes y generalmente están sólo o predominantemente en un lado de la médula. Las lesiones son infrecuentes en el cerebro en el diagnóstico y

generalmente no son un factor de contribución importante a la incapacidad en la NMO, mientras que las lesiones cerebrales son comunes y en ocasiones sintomáticas en la EM. Se producen lesiones del nervio óptico en ambas enfermedades.

5 En relación con la implicación de elementos del sistema inmunitario, en la EM se cree que los ataques están mediados por la infiltración de células linfocitos T del sistema inmunitario en el sistema nervioso central junto con la activación de células de microglía local. Se sospecha la implicación de autoanticuerpos y se cree que los autoantígenos pertinentes son principalmente componentes de mielina. En la NMO, se cree que la enfermedad está producida en parte por autoanticuerpos séricos denominados IgG frente a NMO. Estos anticuerpos seleccionan como diana la proteína acuaporina 4 (AQP-4) en la membrana celular de los astrocitos. La acuaporina 4 actúa como un canal para el transporte de agua a través de la membrana celular. Se encuentra en los procesos de los astrocitos que rodean a la barrera hematoencefálica, un sistema responsable para impedir que sustancias en la sangre atraviesen hacia el interior del cerebro. En la NMO, la barrera hematoencefálica está debilitada, pero actualmente no se sabe cómo la respuesta inmunitaria de IgG frente a NMO da como resultado desmielinización. Sin embargo, se sabe que la distribución de lesiones en el cerebro con NMO se correlaciona con la expresión de AQP-4. La implicación de células T y células B se da a entender por la creencia de que azatioprina y rituximab son terapias eficaces, pero los eosinófilos son el tipo celular predominante encontrado en lesiones tras el examen patológico, en contraposición a la patología de células T predominante observada en la EM.

20 Wingerchuk, D.M. *et al* en 2006 en *Neurology*, Vol. 66 n.º 10 págs. 1485-1489 propusieron criterios de diagnóstico revisados para definir la NMO que requerían neuritis óptica, mielitis y al menos dos de tres criterios de apoyo, concretamente evidencia mediante IRM de tres o más segmentos continuos de longitud de lesión de la médula espinal, ausencia de diagnóstico mediante IRM cerebral de comienzo de esclerosis múltiple o seropositividad para IgG frente a NMO. La implicación del SNC más allá de los nervios ópticos y la médula espinal es compatible con la NMO.

Actualmente no hay cura para la NMO ni hay un tratamiento aprobado por la FDA o aprobado por la EMA para la enfermedad debido a la falta de ensayos controlados por placebo, aleatorizados, doble ciego, adecuados. Sin embargo, pueden tratarse los síntomas. Los ataques en la NMO pueden tratarse con ciclos cortos de corticosteroides intravenosos tales como metilprednisolona IV. Ensayos no controlados han establecido la eficacia de tratamientos para la prevención de ataques.

35 Muchos médicos consideran que se requiere inmunosupresión a largo plazo para reducir la frecuencia y la gravedad de los ataques. Los tratamientos inmunosupresores usados con más frecuencia son azatioprina más prednisona, micofenolato de mofetilo más prednisona, rituximab, mitoxantrona, inmunoglobulina y ciclofosfamida intravenosas, considerándose rituximab el tratamiento más prometedor para la NMO con recaídas. Rituximab es un anticuerpo monoclonal que selecciona como diana células que expresan grupos de diferenciación (CD) 20, aunque su modo exacto de acción sigue sin estar claro. Además, se sabe que el tratamiento con rituximab produce efectos secundarios tales como leucoencefalopatía multifocal progresiva. Eculizumab es un tratamiento experimental sometido a prueba recientemente en la NMO.

45 Hay un gran número de posibles terapias disponibles para someter a prueba en enfermedades inflamatorias autoinmunitarias. Sin embargo, no se ha demostrado que sea posible predecir qué tratamientos, que se dirigen a determinadas etapas en la patología conocida, serán satisfactorios en una enfermedad dada, por ejemplo en la NMO. Esto se ilustra ampliamente con dos de las estrategias terapéuticas usadas más ampliamente para la modificación del transcurso de la enfermedad en la EM con recaída. Son acetato de glatirámico y una de las varias formas comercializadas de la citocina-interferón beta. Ambos tratamientos reducen la tasa de recaída y la actividad de lesión en el cerebro y la médula espinal de pacientes con EM. Sin embargo, cuando se sometió a prueba el interferón beta en la NMO, que hasta entonces se consideraba que era una enfermedad similar a la EM, se encontró de manera inesperada y sorprendente que tenía el efecto opuesto al esperado y que agravaba la NMO. Se notificó el desarrollo de extensas lesiones cerebrales (Shimizu Y. *et al.*, *J. Neurol.*, 255; 305-307; (2008)) y empeoramiento clínico (Uzawa A. *et al.*, *Eur. J. Neurol.*, 17; 672-676; (2010)) en pacientes con NMO tratados con IFN-beta. Se cree que el acetato de glatirámico funciona produciendo un cambio beneficioso en el fenotipo de las células T del tipo Th1 proinflamatorio al tipo Th2 regulador. De nuevo, no se ha encontrado que este tratamiento bien comprobado para la EM sea eficaz y no se recomienda para la NMO (Awad A. y Stuve O., *Current Neuropharmacology*; 9; 417-428 (2011)).

60 Se han usado satisfactoriamente cladribina o 2-cloro-2'-desoxiadenosina en el campo de la oncología con efectos marcados sobre los linfocitos. Se ha encontrado que es un tratamiento eficaz de la tricoleucemia, la leucemia linfocítica crónica y algunos tumores malignos de células T. La adición de un átomo de cloro en la posición 2 de los anillos de adenina hace que la molécula sea resistente a la desaminación por adenosina desaminasa. Una vez captada por las células en el organismo, la cladribina se convierte enzimáticamente en trifosfato de cladribina. Una vez formados dentro de la célula, los nucleótidos derivados de cladribina que portan cloro no natural no salen fácilmente de la célula y pueden interactuar con enzimas celulares que normalmente actúan sobre los desoxinucleótidos naturales de la célula. Dos enzimas críticas que influyen en los niveles de los nucleótidos de cladribina dentro de una célula son citidina cinasa (CK) y nucleotidasa (NT). Se ha demostrado que los niveles de expresión enzimática de CK y NT varían entre tipos celulares y que los linfocitos tienen una razón especialmente alta

de expresión de CK frente a NT. La combinación de la resistencia de cladribina a la adenosina desaminasa y la alta razón CK:NT de los linfocitos conduce a la concentración y retención de nucleótidos de cladribina en los linfocitos humanos. Esta situación única es responsable de la selectividad de cladribina hacia los linfocitos T y B cuando se administra de manera sistémica.

La acumulación de nucleótidos de cladribina en los linfocitos tiene varios efectos perjudiciales conocidos sobre la supervivencia y la función de las células linfocíticas. El resultado de estos efectos es la muerte de linfocitos tanto en división como no en división. Como resultado, se ha sugerido que la cladribina puede usarse para tratar la esclerosis múltiple (véase la patente estadounidense n.º 5.506.214).

Además de los efectos anteriores de la cladribina para producir la muerte de linfocitos por mecanismos dependientes de su fosforilación intracelular, hay otros medios por los que la cladribina puede afectar a la función del sistema inmunitario. La producción de citocina inducida por los linfocitos humanos estimulados en cultivo por anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28 disminuye por el tratamiento de cladribina en condiciones en las que se bloquea la fosforilación por CK y no se produce la muerte de linfocitos (Laugel B. *et al*; J. Neuroimmunol; (2011); 240-241; 52-57).

La cladribina también se une con alta afinidad a una clase de receptores de la superficie celular denominados A2A (receptor de adenosina de clase 2a). Los receptores A2A se encuentran en los linfocitos T así como en otros tipos celulares en el cerebro y en la vasculatura, y se ha demostrado que los agentes que se unen a los receptores A2A regulan respuestas inmunitarias hiperactivas (Ohta A, Sitkovsky M. Nature 414: 916-20 (2001)).

También se ha notificado que cladribina se ha usado para tratar a un solo paciente que padecía neuropatía periférica inflamatoria asociada con IgM que, a diferencia de la EM y la NMO, es una enfermedad sin recaídas, sin remisión. El fármaco se administró mediante infusión intravenosa y se realizó un seguimiento de los niveles de anticuerpos IgM. (Véase Ghosh A. *et al*; Neurology; 59; 1290-1291; (2002)). El paciente ha estado en un transcurso de deterioro durante dos años con aumento de los síntomas y aumento de los niveles de IgM, pese a otros tratamientos. Tras el tratamiento con dos ciclos de cladribina, los niveles de IgM disminuyeron lentamente a lo largo de un periodo de más de un año, tiempo en el cual se observó una mejora sintomática, y los síntomas mejorados y los niveles de IgM reducidos se mantuvieron ambos durante varios años sin tratamiento adicional de cladribina.

Aunque la cladribina se ha usado para tratar otras enfermedades incluyendo algunas leucemias y la esclerosis múltiple, y se han descrito regímenes de dosificación (véase el documento EP 2263678) no podría haberse predicho que la cladribina sería eficaz en el tratamiento de la NMO. Los inventores han encontrado inesperadamente que la cladribina puede ser beneficiosa en el tratamiento o la mejora del trastorno inflamatorio autoinmunitario neuromielitis óptica. Los inventores han encontrado además inesperadamente que la suma de los efectos de cladribina en el sistema inmunitario permite un corto periodo de tratamiento (varias semanas) para proporcionar efectos beneficiosos sobre la enfermedad durante un periodo prolongado de más de 18 meses sin necesidad de nuevo tratamiento a intervalos aproximadamente anuales.

## Sumario de la invención

Según un aspecto de la invención, se proporciona 2-cloro-2'-desoxiadenosina, conocida como cladribina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento o la mejora de la neuromielitis óptica.

La cladribina puede usarse en el tratamiento de un paciente que se sabe que es seropositivo para IgG frente a NMO.

También puede usarse en el tratamiento de un paciente que se sabe que tiene neuritis óptica, mielitis y al menos dos de: evidencia mediante IRM de 3 o más segmentos contiguos de longitud de lesión de la médula espinal, ausencia de diagnóstico mediante IRM cerebral de comienzo de esclerosis múltiple o seropositividad para IgG frente a NMO

Según un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 2-cloro-2'-desoxiadenosina, conocida como cladribina, para su uso en el tratamiento o la mejora de la neuromielitis óptica. La composición preferiblemente comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición comprende desde 1 miligramo (mg) hasta 20 mg de cladribina por dosis unitaria, preferiblemente desde 2,5 mg hasta 15 mg, lo más preferiblemente desde 8 mg hasta 12 mg por dosis unitaria.

Preferiblemente, la composición es para administrarse por vía oral. Para la administración oral, la composición puede presentarse como un comprimido, una cápsula o una formulación líquida. También puede presentarse en una formulación líquida adecuada para inyección.

Preferiblemente, la composición consiste en cladribina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de 2-cloro-2'-desoxiadenosina (cladribina), o una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la mejora de la neuromielitis óptica.

5 Preferiblemente, el medicamento es para administrarse por vía oral y se presenta en forma de un comprimido, cápsula o formulación líquida.

10 Se toma una dosis o cantidad acumulativa eficaz de desde 1 hasta 6 mg de cladribina por kilogramo de peso corporal de paciente (mg/kg) en el medicamento a lo largo de un periodo de desde uno hasta dos años. Preferiblemente, la cantidad acumulativa eficaz comprende desde 1,5 mg/kg hasta 3,5 mg/kg de cladribina.

15 Según todavía otro aspecto de la invención, se proporciona un tratamiento o mejora de la neuromielitis óptica en un sujeto que padece la enfermedad que comprende administrar al sujeto, o paciente, una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de 2-cloro-2'-desoxiadenosina (cladribina), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La composición se presenta en forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o formulación líquida para administración oral.

20 La composición farmacéutica puede administrarse diariamente como dosis única.

La cantidad eficaz puede determinarse empíricamente como la cantidad acumulativa eficaz de cladribina administrada entre los días de dosificación 5 y 20, distribuida a lo largo de entre 1 y 16 semanas, preferiblemente entre 5 y 10 semanas, que da como resultado una reducción de células T CD3+ de entre el 30 y el 80%, preferiblemente entre el 40 y el 60% en relación con los niveles antes del tratamiento.

25 **Descripción detallada de la invención**

Definiciones

30 “Mejora” de una enfermedad se refiere a la capacidad de una composición farmacéutica o tratamiento para hacer que el paciente afronte el tratamiento mejor o para mejorar los síntomas de la enfermedad que padece el paciente o para hacer que la enfermedad sea más tolerable.

35 Tal como se usa en el presente documento, “tratar” o “tratamiento” significa reducir, obstaculizar el desarrollo de, controlar, aliviar y/o revertir los síntomas en un individuo al que se ha administrado cladribina, en comparación con los síntomas de un individuo que no está tratándose.

40 “Cantidad eficaz” de una composición se refiere a una composición que contiene cladribina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis terapéutica a lo largo del transcurso del tratamiento.

45 El término “dosis unitaria” se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias para su administración a pacientes, conteniendo cada una de tales unidades una cantidad predeterminada de cladribina calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con componentes farmacéuticamente aceptables.

Los términos “cantidad acumulativa eficaz” y “dosis acumulativa eficaz” se refieren a la cantidad total de cladribina administrada a un paciente a lo largo del tiempo, es decir la dosis total de cladribina administrada en una serie de tratamientos.

50 La figura 1 es una representación esquemática del progreso de la enfermedad en una mujer a la que se diagnosticó NMO y se trató con 100 mg de cladribina por vía subcutánea.

55 La cladribina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en la práctica de esta invención. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se refieren a sales de adición de ácido no tóxicas que se preparan generalmente haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Los ejemplos de sales adecuadas incluyen clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, citrato, acetato y maleato.

60 La cladribina puede prepararse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tal como los descritos en los documentos EP 173,059, US 5, 208,327 y Robins *et al.*, J. Am. Chem.Soc., 106; 6379; (1984).

Aunque la cladribina puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea, se prefiere la administración oral por varios motivos, siendo el más importante el cumplimiento del paciente. Generalmente, también hay un beneficio en cuanto al coste, puesto que el coste de la administración parenteral es mucho mayor debido a la necesidad de que la administración se lleve a cabo por un médico o enfermero en una clínica, hospital u otra instalación especializada.

65 La administración oral de cladribina puede ser en forma de cápsula, comprimido, suspensión oral o jarabe,

prefiriéndose las cápsulas o los comprimidos. Las formulaciones orales de cladribina se han descrito en el documento WO 2004/087100.

5 Las composiciones farmacéuticas de cladribina para su uso en la presente invención pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como alumbre, estabilizadores, agentes antimicrobianos, tampones, agentes de coloración, agentes aromatizantes, adyuvantes y similares. Cuando la composición está en forma de un comprimido o cápsula para administración oral, pueden incluirse excipientes convencionales, tales como agentes de unión, cargas, lubricantes, deslizantes, disgregantes y agentes humectantes.

10 Los agentes de unión incluyen, pero no se limitan a, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón y polivinilpirrolidona. Las cargas incluyen, pero no se limitan a, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio y sorbitol. Los lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y sílice. Los disgregantes incluyen, pero no se limitan a, almidón de patata y glicolato sódico de almidón. Los agentes humectantes incluyen, pero no se limitan a, laurilsulfato de sodio. Los deslizantes incluyen, pero no se limitan a dióxido de silicio.

15 Los comprimidos o píldoras pueden proporcionarse con una capa entérica en forma de una envuelta que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que los principios activos pasen intactos al duodeno o se retrasen en su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para las capas o recubrimientos entéricos, incluyendo ácidos o mezclas poliméricos de tales ácidos con materiales tales como goma laca, goma laca y alcohol cetílico, acetato y ftalato de celulosa y similares.

20 Las composiciones de esta invención también pueden ser formulaciones líquidas que incluyen, pero no se limitan a, suspensiones acuosas u oleosas, disoluciones, emulsiones, jarabes y elixires. Las composiciones también pueden formularse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos que incluyen, pero no se limitan a, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes. Los agentes de suspensión incluyen, pero no se limitan a, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas. Los agentes emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, lecitina, monooleato de sorbitano y goma arábiga. Los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, aceites comestibles, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol y alcohol etílico. Los conservantes incluyen, pero no se limitan a, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico.

25 Los tratamientos pueden administrarse como varios ciclos, comprendiendo cada ciclo por ejemplo cinco días de administración consecutivos de uno o dos comprimidos o cápsulas que contienen 10 mg de cladribina o beber o tomar en infusión una cantidad similar de cladribina en una formulación líquida cada uno de cinco días. Los pacientes que padecen NMO pueden recibir, por ejemplo, dos de tales ciclos de tratamiento separados varios días, por ejemplo desde 21 hasta 30 días, al comienzo del primer tratamiento. Esto puede ir seguido por dos ciclos adicionales, también separados desde 21 hasta 30 días al comienzo del segundo año de tratamiento, o sólo pueden usarse los primeros dos ciclos en una terapia de paciente.

30 La dosis acumulativa total de cladribina a lo largo del uno o dos años de tratamiento puede ser de desde 1 hasta 6 mg/kg de peso corporal, preferiblemente desde 1,5 hasta 4,0 mg/kg, lo más preferiblemente de 1,75 a 3,5 mg/kg por dosis unitaria. Por tanto, para un paciente de 80 kg que toma 3,5 mg/kg, la dosis total puede ser de aproximadamente 280 mg, que consiste en 28 comprimidos que contienen 10 mg de cladribina cada uno, distribuidos a lo largo de 10 ó 20 días de dosificación donde algunos días se toma un comprimido mientras que otros se toman dos comprimidos o tres comprimidos. Cuando se administra como una formulación líquida mediante inyección, el régimen de dosis puede reducirse a la mitad.

35 Alternativamente, se mide el nivel inicial de linfocitos T del grupo de diferenciación (CD)3+ en una muestra de sangre del paciente antes de que al paciente se le administre un ciclo de cinco días de tratamiento con una dosis acumulativa de cladribina de 0,5 a 3,5 mg/kg. Tras un periodo sin tratamiento de desde 3 hasta 6 semanas, vuelve a medirse el número de células linfocíticas. Entonces pueden administrarse dosis adicionales con el fin de obtener una reducción del 50% ± el 10% en los números de linfocitos T CD3+.

40 Se ha encontrado que la cladribina tiene una combinación única de mecanismos de acción que se traduce en un perfil único de efectos funcionales de mecanismos de autoinmunidad e inflamatorios. Aunque tiene mecanismos que conducen a la eliminación directa de linfocitos dejando otros tipos de células inmunitarias y no inmunitarias, también tiene un efecto sobre los linfocitos que es independiente de mecanismos citotóxicos y que puede afectar a la función de las células dendríticas. Se ha encontrado inesperadamente que la cladribina induce la producción de citocinas y anticuerpos y una reducción en los efectos de gravedad de la enfermedad que duran a lo largo de toda su presencia en el organismo y su efecto sobre las células linfocíticas B.

45 La invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos:

50 Ejemplo 1

Polvo en la formulación de cápsula

Cladribina	10 mg
Celulosa microcristalina	100 mg
Lactosa	77,8 mg
Croscarmelosa de sodio	100 mg
Dióxido de silicio	0,2 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Vaina de cápsula de gelatina dura de tamaño 1	

5 Ejemplo 2

Formulación inyectable

Cladribina	1 mg/ml
------------	---------

10 en disolución acuosa estéril de cloruro de sodio, 0,7 mg de cloruro de sodio/ml.

Ejemplo 3

Caso clínico de tratamiento con cladribina no autorizado de paciente con NMO

15 Una mujer de 32 años presentaba síntomas de agudeza visual y neuritis óptica con IRM de cabeza normal. Los síntomas visuales episódicos volvieron a producirse con aumento de la gravedad hasta la ceguera completa en un ojo y episodios de deterioro en el otro. Se observó cierta respuesta a metilprednisolona. La prueba de diagnóstico para IgG frente a NMO (ELISA) fue positiva y la IRM cerebral no tuvo lesiones focales.

20 Se administraron 20 mg de cladribina por vía subcutánea a la paciente cada uno de cinco días de dosificación, separando un mes o más los días de dosificación. En un día de dosificación, se usaron dos viales que contenían cada uno 10 ml de una disolución de cladribina tal como se muestra en el ejemplo 2. Se usaron ocho sitios subcutáneos, recibiendo cada uno una inyección de 2,5 ml.

25 Al final de nueve meses, la ceguera era completa en los dos ojos pero las funciones motoras y la sensibilidad eran normales. La paciente continuó sin tratamiento inmunosupresor adicional durante dos años sin deterioro observado. Tras 2 años, se ingresó a la paciente con síntomas motores, de sensibilidad y autónomos. Basándose en los nuevos síntomas, las anomalías en la IRM de médula espinal y la prueba previa de IgG frente a NMO, se confirmó el diagnóstico como neuromielitis óptica. Tras 3 meses hubo una mejora parcial pero seguía habiendo paraparesia leve. Se inició el tratamiento con mitoxantrona pero el deterioro progresivo (marcha afectada, vejiga neurogénica, ceguera) condujo a que la paciente se trasladara a otra ciudad para recibir apoyo familiar y se perdió para el seguimiento.

35 La evolución de la mujer a la que se diagnosticó NMO y se trató con un total de 100 mg de cladribina se muestra esquemáticamente en la figura 1.

40 Obsérvese que los 100 mg recibidos en total por la paciente con NMO son equivalentes a una dosis oral acumulativa de aproximadamente 250 mg cuando se ajusta para la disponibilidad oral.

45 Antes del tratamiento con cladribina, esta paciente experimentó cinco episodios de empeoramiento a lo largo de cuatro años (tasa de recaída anual estimada de 1,46). Los periodos de remisión intermedios fueron de 13, 15, 6 y 6 meses. Desde el inicio de un ciclo de 8 meses de tratamiento de cladribina experimentó 34 meses de estado estable sin recaídas notificadas, seguido por el deterioro posterior y otros tratamientos. No se notificaron acontecimientos adversos atribuidos a la cladribina.

50 La persona afectada parece representativa de muchos pacientes con NMO recién diagnosticados. En particular, el sexo femenino y la edad de la paciente son ambos típicos de la NMO (>80% de mujeres y mediana de edad de comienzo en la cuarta década de edad). Además, la ausencia de antecedentes familiares concuerda con la falta de influencias de predisposición genética conocidas. Sus recaídas se trataron con esteroides, como se hace normalmente.

55 Por tanto, en este caso, un solo ciclo de tratamiento con cladribina (100 mg s.c.) de NMO se asoció con estabilización del transcurso de la enfermedad durante más de dos años. Se cree a partir de estos datos que la cladribina puede ser más eficaz en lo que se refiere a periodo de remisión en comparación con el tratamiento con esteroides.

Ejemplo 4

Tratamiento *in vitro* con cladribina de linfocitos derivados de pacientes con NMO

5 Usando los métodos descritos en Laugel B. *et al.*, J. Neuroimmunol.; (2011); 240-241; 52-57, se aislaron por primera vez células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre obtenida de donantes sanos y pacientes con NMO, por ejemplo mediante centrifugación en gradiente de Ficoll. Se purificaron linfocitos T adicionalmente a partir de estas PBMC, por ejemplo mediante separación con perlas magnéticas usando reactivos celulares pan-T o reactivos de CD4. Los linfocitos purificados se mantienen en cultivo usando métodos y reactivos convencionales, por ejemplo medio de crecimiento RPMI-1640.

10 Para determinar la respuesta de viabilidad de las células a cladribina, se cultivan números idénticos de linfocitos purificados procedentes tanto de donante sano como de pacientes con NMO con una de varias concentraciones de cladribina, que oscilan entre por ejemplo un nanomolar y cien micromolar (de  $1 \times 10^{-9}$  M a  $1 \times 10^{-4}$  M), o sin ninguna cladribina. Tras un periodo de siete días, por ejemplo cuatro días, se determina la fracción de células vivas, por ejemplo mediante tinción con anexina V o tinción con azul tripano. Este experimento se realiza o bien en condiciones estimuladas (es decir, con la adición de anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28 en todos los cultivos, tal como a continuación) o bien sin estos anticuerpos de estimulación. Los linfocitos procedentes de pacientes con NMO mueren a lo largo de varios días de una manera y en un grado similar a los purificados a partir de donantes sanos, a concentraciones similares de cladribina.

20 Para determinar el efecto de la cladribina sobre la secreción de citocina estimulada por linfocitos T de pacientes con NMO, se preincuban números idénticos de linfocitos purificados, que se purifican tanto a partir de donante sano como a partir de pacientes con NMO durante menos de una hora en medio que contiene una de varias concentraciones de cladribina, que oscilan entre por ejemplo un nanomolar y cien micromolar (de  $1 \times 10^{-9}$  M a  $1 \times 10^{-4}$  M), o sin cladribina añadida. Entonces se transfieren las células, con su medio que contiene cladribina o control, a los pocillos de placas de cultivo recubiertas con anticuerpo anti-CD3, y se añade anticuerpo anti-CD28 soluble. Se determinan las citocinas secretadas en sobrenadantes de cultivo recogidos tras, por ejemplo, 24 horas, mediante uno de varios métodos convencionales incluyendo el ensayo de citocina citométrico basado en perlas y el ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas. Las citocinas estudiadas pueden incluir por ejemplo interferón-gamma, factor de necrosis tumoral o interleucina-2. La secreción de citocinas por linfocitos procedentes de pacientes con NMO se inhibe por la cladribina de una manera y en un grado similar a la inhibición observada en los linfocitos procedentes de donantes sanos.

## Discusión

35 Esto demuestra que los linfocitos T procedentes de pacientes con NMO responden a la exposición a cladribina con cambios en sus propiedades y funciones de supervivencia lo que se espera que conduzca a efectos beneficiosos sobre su enfermedad, y que el estado patológico único de la NMO no ha inducido cambios en la función de los linfocitos lo que da como resultado falta de respuesta o respuesta inapropiada, a la exposición a cladribina.

40

## REIVINDICACIONES

- 5 1. 2-Cloro-2'-desoxiadenosina, a continuación en el presente documento denominada cladribina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento o la mejora de la neuromielitis óptica, a continuación en el presente documento denominada NMO.
- 10 2. Cladribina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según la reivindicación 1, en el tratamiento o la mejora de NMO en un paciente que se sabe que tiene seropositividad para IgG frente a NMO.
- 15 3. Cladribina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según la reivindicación 1, en el tratamiento o la mejora de NMO en un paciente que se sabe que tiene neuritis óptica, mielitis y al menos dos de evidencia mediante IRM de 3 o más segmentos contiguos de longitud de lesión de la médula espinal, ausencia de diagnóstico mediante IRM cerebral de comienzo de esclerosis múltiple o seropositivo para IgG frente a NMO.
- 20 4. Cladribina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según la reivindicación 1, en una cantidad eficaz determinada empíricamente como la cantidad acumulativa de cladribina administrada entre los días de dosificación 5 y 20, distribuida a lo largo de entre 1 y 16 semanas que da como resultado una reducción en las células T CD3+ de entre el 30 y el 80% en relación con los niveles antes del tratamiento.
- 25 5. Cladribina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según la reivindicación 1, 2 o 3, en una cantidad acumulativa eficaz a lo largo de uno o dos años de (a) desde 1 mg/kg hasta 6 mg/kg o (b) desde 1,5 mg/kg hasta 3,5 mg/kg.
- 30 6. Cladribina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según cualquier reivindicación anterior, para administración oral.
- 35 7. Cladribina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según cualquier reivindicación anterior, para administración diaria como dosis única.
8. Composición farmacéutica que comprende 2-cloro-2'-desoxiadenosina (cladribina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento o la mejora de la neuromielitis óptica (NMO).
- 40 9. Composición para su uso según la reivindicación 8, en el tratamiento o la mejora de NMO en un paciente que se sabe que tiene seropositividad para IgG frente a NMO.
- 45 10. Composición para su uso según la reivindicación 8, en el tratamiento o la mejora de NMO en un paciente que se sabe que tiene neuritis óptica, mielitis y al menos dos de evidencia mediante IRM de 3 o más segmentos contiguos de longitud de lesión de la médula espinal, ausencia de diagnóstico mediante IRM cerebral de comienzo de esclerosis múltiple o seropositividad para IgG frente a NMO.
- 50 11. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que también comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 55 12. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, presentada en forma de dosificación unitaria y que comprende:
  - (a) desde 1 mg hasta 20 mg de cladribina o sal de la misma por dosis unitaria; o
  - (b) preferiblemente desde 2,5 mg hasta 15 mg por dosis unitaria; o
  - (c) de 2,5 mg a 15 mg por dosis unitaria.
- 60 13. Composición para su uso según la reivindicación 12, que comprende (a) desde 8 mg hasta 12 mg por dosis unitaria, o (b) 10 mg por dosis unitaria.
14. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, que está en forma de un comprimido o cápsula.

**Figura 1**

