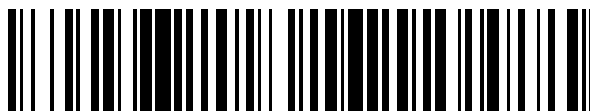


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 146**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 38/21 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2005** **E 14001970 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018** **EP 2805723**

54 Título: **Régimen con cladribina para tratar la esclerosis múltiple**

30 Prioridad:

22.12.2004 US 638669 P

22.12.2004 EP 04106909

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.05.2018

73 Titular/es:

MERCK SERONO SA (100.0%)

Centre Industriel

1267 Coinsins, Vaud, CH

72 Inventor/es:

DE LUCA, GIAMPIERO;

YTHIER, ARNAUD;

MUNAFO, ALAIN y

LOPEZ-BRESNAHAN, MARIA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

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

ES 2 666 146 T3

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

DESCRIPCIÓN

Régimen con cladribina para tratar la esclerosis múltiple

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con el uso de múltiples dosis de cladribina en el tratamiento de la esclerosis múltiple, especialmente la esclerosis múltiple remitente-recurrente o la esclerosis múltiple secundaria progresiva temprana, según se indica en las reivindicaciones y la descripción.

Antecedentes de la invención

10 La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica más conocida en el sistema nervioso central de los seres humanos. El inicio de la enfermedad generalmente ocurre a una edad de entre 20 y 40. Las mujeres se ven afectadas aproximadamente con el doble de frecuencia que los hombres.

Con el tiempo, la EM puede provocar la acumulación de diversas discapacidades neurológicas. Se presume que la discapacidad clínica en la EM es el resultado de una lesión inflamatoria repetida, con la pérdida consiguiente de mielina y axones, lo que da como resultado la atrofia del tejido.

15 La EM se manifiesta con síntomas físicos (recaídas y progreso de la discapacidad), inflamación en el sistema nervioso central (SNC), atrofia cerebral y deterioro cognitivo. Los síntomas observables abarcan déficits sensoriales focales, debilidad focal, problemas visuales, desequilibrio y fatiga. Puede haber disfunción sexual y disfunción en los esfínteres. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EM pueden experimentar deterioro cognitivo o depresión.

20 Actualmente, se considera que la EM es una enfermedad multifásica, con períodos de inactividad clínica (remisiones) entre las exacerbaciones. Las remisiones tienen una duración variable, por ejemplo, varios años, y raramente son permanentes.

Se han identificado cuatro cursos para la enfermedad: la esclerosis múltiple remitente-recurrente (RR), secundaria progresiva (SP), primaria progresiva (PP) y progresiva recurrente (PR).

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

30 Durante la EMRR, la acumulación de la discapacidad es el resultado de una recuperación incompleta de las recaídas. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EMRR adquieren un curso progresivo, denominado EMSP, 10 años después del inicio de la enfermedad. Durante la fase SP, el empeoramiento de la discapacidad es el resultado de la acumulación de síntomas residuales después de la exacerbación, pero también de un progreso insidioso entre las exacerbaciones (Lublin y Reingold, supra). 10% de los pacientes con EM presentan una EMPP que se caracteriza por un progreso insidioso de los síntomas desde el inicio de la enfermedad. Menos de 5% de los pacientes padecen EMPR, y suele considerarse que ésta tiene un pronóstico idéntico al de la EMPP. Se ha sugerido que hay mecanismos patogénicos diferentes en cada subgrupo de pacientes, que pueden tener implicaciones de alcance amplio para la clasificación de la enfermedad (Lassmann et al., 2001, *Trends Mol. Med*, 7, 115-121; Lucchinetti et al., *Curr. Opin. Neurol.*, 2001, 14, 259-269).

40 El inicio de la EM se define por la aparición de los primeros síntomas neurológicos de disfunción en el SNC. Los avances en el análisis del fluido cerebroespinal (CSF) y la resonancia magnética (MRI) han simplificado el proceso del diagnóstico y han facilitado el diagnóstico temprano (Noseworthy et al., *The New England Journal of Medicine*, 2000, 343, 13, 938-952). El Panel Internacional para el Diagnóstico de la EM ha publicado criterios revisados para facilitar el diagnóstico de la EM, que incluyen resonancia magnética junto con métodos de diagnóstico clínicos y preclínicos (Mc Donald et al., 2001, *Ann. Neurol.*, 50:121-127).

45 Los medicamentos actuales para la EM que son tratamientos modificadores de la enfermedad, es decir, modifican el curso de la EM, modulan o suprimen el sistema inmune. Hay cuatro agentes inmunomoduladores aprobados por la FDA para tratar la EMRR: tres interferones beta (Betaseron®, Berlex, Avonex®, Biogen, Rebif®, Serono) y acetato de glatimarer (Copaxone®, Amgen). También hay un fármaco inmunosupresor aprobado por la FDA para combatir el empeoramiento de la EM, mitoxantrona (Novantrone®, Amgen). Suelen usarse otros agentes inmunosupresores, aunque todavía no han sido aprobados por la FDA.

Entre ellos, se ha sugerido que la cladribina, un análogo de purina clorada de 2-cloro-2'desoxiadenosina (2-CdA), podría ser útil para tratar la EM (EP 626853B1 y US 5506214).

En diversos estudios clínicos con cladribina en pacientes con esclerosis múltiple, se ha investigado la utilidad de la cladribina intravenosa o subcutánea en el tratamiento de la EM.

5 Se realizaron dos estudios de la fase II doblemente ciegos y controlados con placebos para evaluar el tratamiento de la EM progresiva crónica (Selby et al., 1998, *Can. J. Neurol. Sci.*, 25:295-299) y la EM remitente-recurrente (Romine et al., 1999, *Proceedings of the Association of American Physicians*, 111, 1, 35-44).

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

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

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

15 En los estudios clínicos de la fase II, se obtuvo evidencia de efectos positivos de la cladribina sobre los pacientes con EM en términos de la escala del estado de la discapacidad extendida (EDSS) de Kurtzke, la calificación de la escala neurológica de Scripps (SNRS) y análisis de imágenes de resonancia magnética (MRI) (Beutler et al., 1996, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 93, 1716-1720; Romine et al., 1999, *supra*). Los resultados del estudio de la fase III fueron positivos para una merma significativa de las lesiones cerebrales, determinada mediante una resonancia magnética (Rice et al., 2000, *supra*).

20 Con las dosis más altas, se observaron algunos efectos adversos (EA), por ejemplo, una mayor incidencia de infecciones relacionadas con una función inmune comprometida o una mielosupresión (Selby et al., 1998, *supra*; Beutler et al., 1994, *Acta hematol.*, 91:10-15). Debido al margen de seguridad estrecho entre la dosis eficaz y la dosis inductora de efectos adversos, todos los estudios clínicos con cladribina sobre esclerosis múltiple hasta la fecha se han basado en una administración intravenosa o subcutánea. Como resultado, Beutler et al. (Beutler et al., 1996, *Seminars in Hematology*, 33, 1(S1), 45-52) excluyeron la vía oral del tratamiento de la esclerosis múltiple con cladribina.

25 Grieb et al. describieron un estudio pequeño en 11 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (Grieb et al., 1995, *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 43(5-6), 323-327) donde se administró cladribina por vía oral durante 6 ciclos mensuales de 5 días, con una dosis total de aproximadamente 4-5,7 mg/kg (en pacientes de aproximadamente 52 ó 75 kilos), es decir, una dosis eficaz total de 2-2,85 mg/kg. En algunos pacientes, se realizó un nuevo tratamiento durante 5 días con una dosis acumulada de 0,4-0,66 mg/kg después de un período libre de cladribina de 3 ó 6 meses. Se indicó que los efectos secundarios observados con este régimen fueron menos graves que los observados en un estudio en pacientes con esclerosis múltiple progresiva crónica tratados con una infusión intravenosa de cladribina (Sipe et al., 1994, *Lancet*, 344, 9-13), aunque todavía fueron observables. Además, se cuestionó la eficacia terapéutica del régimen oral mencionado en comparación con una terapia basada en una infusión intravenosa (Grieb et al., 1995, *supra*), y se identificó un grupo de pacientes que "no respondieron" (Stelmasiak et al., 1998, *Laboratory Investigations*, 4(1), 4-8).

30 En WO 2004/087101 se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un complejo de cladribina-ciclodextrina formulado en una forma de dosificación oral sólida, que por ejemplo, puede usarse para tratar la esclerosis múltiple, la artritis reumática y la leucemia. Para tratar la esclerosis múltiple, se sugiere la administración de 10 mg de cladribina en este complejo y esta dosificación sólida una vez por día durante un período de entre cinco y siete días durante el primer mes, lo que se repite durante otro período de entre cinco y siete días durante el segundo mes, a lo que siguen diez meses sin tratamiento. Como alternativa, el paciente podría ser tratado con 10 mg de cladribina en este complejo y esta dosificación sólida una vez por día durante un período de entre cinco y siete días por mes durante un total de seis meses, a lo que seguirían dieciocho meses sin tratamiento.

35 Por lo tanto, resultaría deseable disponer de un método para tratar la esclerosis múltiple que comprendiera la administración oral de cladribina para obtener un efecto idéntico o superior sobre las lesiones de la EM y simultáneamente disminuir la ocurrencia y/o la gravedad de los efectos adversos. Además, debido a que la EM es una enfermedad crónica, resultaría deseable disminuir la ocurrencia y/o la gravedad de los efectos adversos para posibilitar los re-tratamientos. También resultaría deseable obtener un beneficio sostenido con un tratamiento con cladribina entre los períodos de tratamiento.

Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con el uso de la cladribina en la preparación de una formulación farmacéutica para tratar la esclerosis múltiple, donde la preparación se administra por vía oral según se indica en las reivindicaciones.

5 En particular, la invención se relaciona con el uso de la cladribina en la preparación de un medicamento para tratar la esclerosis múltiple remitente-recurrente o la esclerosis múltiple secundaria progresiva temprana, donde los re-tratamientos son posibles.

En una forma de realización de la invención, se provee un régimen de dosificación mejorado con cladribina para tratar la esclerosis múltiple, según se indica en las reivindicaciones.

10 En otra forma de realización de la invención, se provee el uso de la cladribina en la preparación de una formulación farmacéutica para tratar la esclerosis múltiple con menos efectos adversos, donde la cladribina tiene una utilidad mayor, según se indica en las reivindicaciones.

En una forma de realización, en la invención se proveen tabletas de cladribina para usar en el tratamiento de la esclerosis múltiple, donde las tabletas se administran por vía oral según los siguientes pasos consecutivos:

15 (i) un período de inducción con una duración de entre 2 meses y 4 meses, donde las tabletas de cladribina se administran entre 1 y 7 días por mes, con una dosis diaria de cladribina de entre 5 y 20 mg, y donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de entre aproximadamente 1,7 mg/kg y aproximadamente 3,5 mg/kg;

(ii) un período libre de cladribina con una duración de al menos 8 meses, donde no se administra cladribina;

20 (iii) un período de mantenimiento con una duración de entre 2 y 4 meses, donde las tabletas de cladribina se administran entre 1 y 7 días por mes, con una dosis diaria de cladribina de entre 5 y 20 mg, y donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg;

(iv) un período libre de cladribina de al menos 8 meses, donde no se administra cladribina.

También se describe un método para tratar la esclerosis múltiple, que comprende administrarle cladribina o una formulación que la contiene a un paciente que lo necesita por vía oral, según los siguientes pasos:

25 (i) un tratamiento de inducción, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de entre aproximadamente 1,7 mg/kg y aproximadamente 3,5 mg/kg;

(ii) un período libre de cladribina donde no se administra cladribina;

(iii) un tratamiento de mantenimiento, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);

(iv) un período libre de cladribina donde no se administra cladribina.

30 Descripción detallada de la invención

Definiciones

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

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

Típicamente, la biodisponibilidad de la cladribina o una formulación que la contiene, en el contexto de la invención, es de entre aproximadamente 30% y aproximadamente 90%, preferiblemente entre aproximadamente 40% y aproximadamente 60%, por ejemplo, aproximadamente 50%.

5 Una "semana" abarca un período de aproximadamente 5, 6 ó 7 días. Un "mes" abarca un período de 28, 29, 30 ó 31 días.

10 Un "tratamiento" abarca la aplicación consecutiva de un "tratamiento de inducción" y al menos un "tratamiento de mantenimiento". Típicamente, un tratamiento según la invención abarca un "tratamiento de inducción" y aproximadamente uno, dos o tres tratamientos de mantenimiento. Típicamente, un tratamiento según la invención tiene una duración de aproximadamente 2 años (aproximadamente 24 meses), aproximadamente 3 años (aproximadamente 36 meses) o aproximadamente 4 años (aproximadamente 48 meses).

15 Un "tratamiento de inducción" consiste en la aplicación consecutiva de (i) un período de inducción, donde la cladribina o la preparación farmacéutica de cladribina de la invención se administran por vía oral, y (ii) un período libre de cladribina. Un período de inducción tiene una duración de hasta 4 meses, hasta 3 meses o hasta 2 meses. Según la invención, un período de inducción tiene una duración de entre 2 y 4 meses. Un período de inducción consiste en la administración oral de cladribina o una preparación farmacéutica que la contiene durante entre 1 y 7 días por mes.

20 Un "período libre de cladribina" es un período donde no se le administra cladribina al paciente. Durante un período libre de cladribina, el paciente puede estar libre de cualquier administración o puede recibir una dosis de una píldora placebo u otro fármaco. Un período libre de cladribina tiene una duración de hasta 10 meses, hasta 9 meses o hasta 8 meses. Según la invención, un período libre de cladribina tiene una duración de entre 8 y 10 meses o al menos 8 meses.

25 Un "tratamiento de mantenimiento" consiste en la aplicación consecutiva de (i) un período de mantenimiento, donde la cladribina o la preparación farmacéutica de cladribina de la invención se administran por vía oral, con una dosis menor que la dosis de cladribina administrada por vía oral durante el tratamiento de inducción, y (ii) un período libre de cladribina. Un período de mantenimiento tiene una duración de hasta 4 meses, hasta 3 meses o hasta 2 meses, preferiblemente hasta 2 meses. Según la invención, un período de mantenimiento tiene una duración de entre 2 y 4 meses, preferiblemente 2 meses. Un período de mantenimiento consiste en la administración oral de cladribina o una preparación farmacéutica que la contiene durante entre 1 y 7 días por mes.

30 En contexto de la invención, un efecto beneficioso, que puede abarcar una atenuación, una reducción, una disminución o una paliación de un desarrollo patológico después del inicio de una enfermedad, puede observarse después de uno o más "tratamientos", después de un "tratamiento de inducción", después de un "tratamiento de mantenimiento" o durante un período libre de cladribina.

35 La "dosis diaria" hace referencia a la dosis total de cladribina administrada diariamente por vía oral al paciente. La dosis diaria puede alcanzarse a través de una o más administraciones por día, por ejemplo, una administración por día, dos administraciones por día o tres administraciones por día. La dosis administrada a un individuo en una o más ocasiones puede variar en función de diversos factores, incluyendo las propiedades farmacocinéticas, las condiciones, las características del paciente (sexo, edad, peso corporal, salud, tamaño), la extensión de los síntomas, los tratamientos concurrentes, la frecuencia del tratamiento o el efecto deseado.

40 Los pacientes que padecen EM pueden definirse, por ejemplo, como pacientes con una EM definida clínicamente o definida en un laboratorio, según los criterios de Schumacher o Poser (Schumacher et al., 1965, Ann. NY Acad. Sci. 1965, 122:552-568; Poser et al., 1983, Ann. Neurol. 13(3):227-31). Las "recaídas" abarcan problemas neurológicos que ocurren en un período breve, generalmente varios días, aunque ocasionalmente puede tener una duración de unas pocas horas o incluso minutos. Estos ataques generalmente abarcan problemas motores, sensoriales, visuales o de coordinación al principio de la enfermedad. Más tarde, pueden observarse problemas en la vejiga o el intestino o problemas sexuales o cognitivos. Ocasionalmente, el inicio de un ataque tiene una duración de varias semanas. Una recaída típica de la EM abarca un período de empeoramiento con el desarrollo de déficits neurológicos, seguido por una meseta donde el paciente no mejora ni empeora, seguida por un período de recuperación. La recuperación generalmente comienza en unas pocas semanas.

50 La "eficacia" de un tratamiento según la invención puede determinarse en función de los cambios en el curso de la enfermedad en respuesta a un uso según la invención. Por ejemplo, la eficacia de un tratamiento para la EM puede determinarse en función de la frecuencia de recaídas en la EMRR o la presencia o la ausencia de nuevas lesiones en el SNC, detectadas con métodos como la resonancia magnética (Miller et al., 1996, Neurology, 47 (supl. 4):S217; Evans et al., 1997, Ann. Neurology, 41:125-132).

La observación de la reducción y/o la supresión de las lesiones potenciadas con gadolinio en una resonancia magnética T₁ (de las que se cree que representan las áreas de inflamación activa) es una variable primaria indicativa de la eficacia.

5 Las variables secundarias indicativas de la eficacia abarcan el incremento del volumen de las lesiones cerebrales en una resonancia magnética T₁, el incremento de la cantidad de lesiones en una resonancia magnética T₁, el volumen de las lesiones en una resonancia magnética T₂ (que representa la carga total de la enfermedad, es decir, desmielinización, gliosis, inflamación y pérdida de axones), el incremento de las lesiones hipointensas potenciadas en una resonancia magnética T₁ (de las que se cree que representan principalmente la desmielinización y la pérdida axonal), el tiempo transcurrido hasta el progreso de la EM, la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, el tiempo
10 transcurrido hasta las exacerbaciones, la calificación de la escala del estado de discapacidad expandida y la calificación de la escala neurológica de Scripps (SNRS) (Sipe et al., 1984, Neurology, 34, 1368-1372). Se describen métodos para el diagnóstico temprano y preciso de la esclerosis múltiple y para el seguimiento del progreso de la enfermedad en Mattson, 2002, Expert Rev. Neurotherapeutics, 319-328.

15 El grado de discapacidad de los pacientes con EM puede determinarse, por ejemplo, con la escala de estado de discapacidad expandida de Kurtzke (EDSS) (Kurtzke, 1983, Neurology, 33, 1444-1452). Típicamente, una disminución en la calificación de la EDSS corresponde a una mejora en la enfermedad, y como contraparte, un incremento en la calificación de la EDSS corresponde a un empeoramiento de la enfermedad.

Cladribina (2-CdA)

En la práctica de la invención, puede usarse 2-CdA o sales farmacológicamente aceptables de ésta.

20 La cladribina puede formularse en cualquier preparación farmacéutica apropiada para una administración oral. Se describen formulaciones orales representativas de 2-CdA en WO 96119230, WO 96119229, US 6194395, US 5506214, WO 20041087100 y WO 2004/087101.

A continuación se proveen ejemplos de ingredientes para formulaciones orales.

25 Los procesos para preparar 2-CdA son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la preparación de 2-CdA se describe en EP 173059, WO 041028462, WO 041028462, US 5208327, WO 00/64918 y Robins et al., J. Am. Chem. Soc., 1984, 106:6379. Como alternativa, pueden adquirirse preparaciones farmacéuticas de 2-CdA en Bedford Laboratories, Bedford, Ohio.

30 La cladribina puede administrarse por vía oral en forma de cápsulas, tabletas, suspensiones o jarabes. Las tabletas o las cápsulas pueden contener entre 3 y 500 mg de cladribina. Preferiblemente, pueden contener entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 mg de cladribina, más preferiblemente entre aproximadamente 3, aproximadamente 5 o aproximadamente 10 mg de cladribina. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina y pueden contener, además de cladribina en la cantidad indicada con anterioridad, una pequeña cantidad, por ejemplo, menos de 5% en peso, de estearato de magnesio u otro excipiente. Las tabletas pueden contener la cantidad anterior del compuesto y un aglutinante, que puede ser una solución de gelatina, una pasta de almidón en agua, alcohol polivinílico
35 en agua u otros componentes, con un recubrimiento de azúcar típico.

Según la invención, la cladribina se administra en forma de tableta.

Composiciones

40 Las composiciones de la invención también pueden comprender uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales, por ejemplo, alumbre, estabilizantes, agentes antimicrobianos, amortiguadores, agentes colorantes, agentes aromatizantes o coadyuvantes.

45 Las composiciones de la invención pueden tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional. Por ejemplo, las tabletas y las cápsulas para una administración oral pueden contener excipientes convencionales, incluyendo, sin limitaciones, agentes aglutinantes, rellenos, lubricantes, disgregantes y agentes humectantes. Los agentes aglutinantes abarcan, sin limitaciones, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón y polivinilpirrolidona. Los rellenos abarcan, sin limitaciones, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio y sorbitol. Los lubricantes abarcan, sin limitaciones, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y sílice. Los disgregantes abarcan, sin limitaciones, almidón de papa y glicolato de almidón de sodio. Los agentes humectantes abarcan, sin limitaciones, lauril sulfato de sodio. Las tabletas pueden recubrirse según métodos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones de la invención también pueden ser formulaciones líquidas, lo que abarca, sin limitaciones, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes y elixires acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden formularse como productos secos que pueden constituirse con agua u otro vehículo apropiado antes de usarlos. Las preparaciones líquidas pueden contener diversos aditivos, incluyendo, sin limitaciones, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes. Los agentes de suspensión abarcan, sin limitaciones, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas. Los agentes emulsionantes abarcan, sin limitaciones, lecitina, monooleato de sorbitán y goma arábiga. Los vehículos no acuosos abarcan, sin limitaciones, aceites comestibles, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol y alcohol etílico. Los conservantes abarcan, sin limitaciones, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico.

Combinaciones

Según la invención, la cladribina puede administrarse sola o en combinación con IFN-beta, profiláctica o terapéuticamente en un individuo, antes, simultáneamente o consecutivamente con otros regímenes o agentes terapéuticos (por ejemplo, regímenes con múltiples fármacos), en una cantidad terapéuticamente eficaz, especialmente con agentes terapéuticos para combatir la esclerosis múltiple. Los agentes activos que se administran simultáneamente con los otros agentes terapéuticos pueden estar presentes en una misma composición o en composiciones diferentes, y pueden aplicarse a través de vías de administración idénticas o diferentes.

En una forma de realización, cuando se administra cladribina en combinación con IFN-beta, éste se administra durante el período libre de cladribina.

En otra forma de realización, cuando se administra cladribina en combinación con IFN-beta, éste se administra después del "tratamiento" según la invención.

El término "interferón-beta (IFN-β)", según se lo emplea en la presente, abarca el interferón de los fibroblastos, particularmente de origen humano, obtenido mediante el aislamiento de fluidos biológicos o con abordajes de recombinación del ADN, a partir de células huésped procariontas o eucariotas, así como sus sales, sus derivados funcionales, sus variantes, sus análogos y sus fragmentos activos.

El IFN-β apropiado para la presente invención está disponible comercialmente, por ejemplo, como Rebif® (Serono), Avonex® (Biogen) o Betaferon® (Schering). En la presente invención también se prefiere el uso de interferones de origen humano. El término interferón, según se lo emplea en la presente, también abarca las sales, los derivados funcionales, las variantes, los análogos y los fragmentos activos.

Rebif® (interferón-β humano recombinante) es el último desarrollo en la terapia con interferón para la esclerosis múltiple (EM) y representa un avance significativo en el tratamiento. Rebif® es interferón (IFN)-beta 1a, y se produce a partir de líneas de células de mamíferos. Se ha establecido que la administración de interferón beta-1a por vía subcutánea tres veces por semana es eficaz para tratar la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). El interferón beta-1a puede tener un efecto positivo sobre la EM a largo plazo al disminuir la cantidad y la gravedad de las recaídas y reducir la carga de la enfermedad y la actividad de la enfermedad, determinada con una resonancia magnética.

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

Según la presente invención, cuando el IFN es IFN-β1a recombinante producido en *E. coli* disponible comercialmente bajo la marca comercial Betaseron®, preferiblemente puede administrárselo por vía subcutánea cada dos días, con una dosis de aproximadamente entre 250 y 300 µg o entre 8 y 9,6 MIU por persona.

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

Según la presente invención, cuando el IFN es IFN-β1a recombinante producido en células de ovario de hámster chino (células CHO) disponible comercialmente bajo la marca registrada Rebif®, preferiblemente puede administrárselo por vía subcutánea tres veces por semana (TIW) en una dosis de entre 22 y 44 µg o entre 6 y 12 MIU por persona.

Pacientes

Los pacientes según la invención son pacientes que padecen esclerosis múltiple, preferiblemente EMRR o EMSP temprana.

En una forma de realización de la invención, los pacientes se seleccionan entre hombres o mujeres humanos con una edad de entre 18 y 55 años.

- 5 En otra forma de realización de la invención, los pacientes han experimentado al menos una recaída durante los 12 meses previos al tratamiento.

Uso según la invención

En una forma de realización, en la invención se proveen tabletas de cladribina que pueden usarse para tratar la esclerosis múltiple, donde las tabletas se administran por vía oral según los siguientes pasos consecutivos:

- 10 (i) un período de inducción con una duración de entre 2 meses y 4 meses, donde las tabletas de cladribina se administran entre 1 y 7 días por mes, con una dosis diaria de cladribina de entre 5 y 20 mg, y donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de entre aproximadamente 1,7 mg/kg y aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un período libre de cladribina con una duración de al menos 8 meses, donde no se administra cladribina;
- 15 (iii) un período de mantenimiento con una duración de entre 2 y 4 meses, donde las tabletas de cladribina se administran entre 1 y 7 días por mes, con una dosis diaria de cladribina de entre 5 y 20 mg, y donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg;
- (iv) un período libre de cladribina de al menos 8 meses, donde no se administra cladribina.

- 20 En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde el período de inducción tiene una duración de hasta 4 meses, hasta 3 meses o hasta 2 meses.

En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde el período de inducción tiene una duración de hasta 2 meses.

En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde el período de inducción tiene una duración de hasta 4 meses.

- 25 En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg.

En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 3,5 mg/kg.

- 30 En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde el período libre de cladribina tiene una duración de hasta 10 meses, hasta 9 meses o hasta 8 meses.

En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde el período libre de cladribina (ii) tiene una duración de hasta 8 meses.

En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde el período libre de cladribina (ii) tiene una duración de al menos 8 meses.

- 35 En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde el período libre de cladribina (ii) tiene una duración de hasta 10 meses.

En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde el período libre de cladribina (iv) tiene una duración de hasta 10 meses.

- 40 En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde el período libre de cladribina (iv) tiene una duración de al menos 8 meses.

En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde los períodos libres de cladribina (ii) y/o (iv) tienen una duración de entre 8 y 10 meses.

En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde se administra una píldora placebo durante el período libre de cladribina.

En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde el período libre de cladribina está libre de cualquier administración.

- 5 En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde el período de mantenimiento tiene una duración de hasta 4 meses, hasta 3 meses o hasta 2 meses, preferiblemente hasta 2 meses.

En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento (iii) es de aproximadamente 1,7 mg/kg.

- 10 En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención donde los pasos (iii) y (iv) se repiten al menos una o dos veces.

En un aspecto, en la invención se provee el uso de la cladribina en la preparación de una formulación farmacéutica para tratar la esclerosis múltiple, donde la formulación se administra por vía oral según los siguientes pasos consecutivos:

- 15 (i) un período de inducción donde se administra la formulación farmacéutica de cladribina, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de entre aproximadamente 1,7 mg/kg y aproximadamente 3,5 mg/kg;

(ii) un período libre de cladribina donde no se administra cladribina;

- 20 (iii) un período de mantenimiento donde se administra la formulación farmacéutica de cladribina, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);

(iv) un período libre de cladribina donde no se administra cladribina;

- 25 donde el período de inducción tiene una duración de hasta aproximadamente 4 meses, hasta aproximadamente 3 meses o hasta aproximadamente 2 meses; el período libre de cladribina (ii) tiene una duración de hasta aproximadamente 10 meses, hasta aproximadamente 9 meses o hasta aproximadamente 8 meses; el período de mantenimiento (iii) tiene una duración de hasta aproximadamente 2 meses; el período libre de cladribina (iv) tiene una duración de hasta aproximadamente 10 meses; la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg; y los pasos (iii) y (iv) se repiten una, dos o tres veces.

- 30 En otro aspecto, en la invención se provee el uso de la cladribina en la preparación de una formulación farmacéutica para tratar la esclerosis múltiple, donde la formulación se administra por vía oral según los siguientes pasos consecutivos:

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

(ii) un período libre de cladribina donde no se administra cladribina;

- 35 (iii) un período de mantenimiento donde se administra la formulación farmacéutica de cladribina, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento (iii) es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);

(iv) un período libre de cladribina donde no se administra cladribina.

- 40 En otro aspecto, en la invención se provee el uso de la cladribina en la preparación de una formulación farmacéutica para tratar la esclerosis múltiple, donde la formulación se administra por vía oral según los siguientes pasos consecutivos:

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

(ii) un período libre de cladribina donde no se administra cladribina;

(iii) un período de mantenimiento donde se administra la formulación farmacéutica de cladribina, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);

5 (iv) un período libre de cladribina donde no se administra cladribina;

10 donde el período de inducción tiene una duración de hasta aproximadamente 4 meses, hasta aproximadamente 3 meses o hasta aproximadamente 2 meses; el período libre de cladribina (ii) tiene una duración de hasta aproximadamente 10 meses, hasta aproximadamente 9 meses o hasta aproximadamente 8 meses; el período de mantenimiento (iii) tiene una duración de hasta aproximadamente 2 meses; el período libre de cladribina (ii) tiene una duración de hasta aproximadamente 10 meses; la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 0,7 mg/kg; y los pasos (iii) y (iv) se repiten uno, dos o tres veces.

En un aspecto, en la invención se provee el uso de la cladribina como medicamento para tratar la esclerosis múltiple, donde el medicamento se administra por vía oral según los siguientes pasos consecutivos:

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

(ii) un período libre de cladribina donde no se administra cladribina;

20 (iii) un período de mantenimiento donde se administra la formulación farmacéutica de cladribina, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);

(iv) un período libre de cladribina donde no se administra cladribina;

25 donde el período de inducción tiene una duración de hasta aproximadamente 4 meses, hasta aproximadamente 3 meses o hasta aproximadamente 2 meses; el período libre de cladribina (ii) tiene una duración de hasta aproximadamente 10 meses, hasta aproximadamente 9 meses o hasta aproximadamente 8 meses; el período de mantenimiento (iii) tiene una duración de hasta aproximadamente 2 meses; el período libre de cladribina (iv) tiene una duración de hasta aproximadamente 10 meses; la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg; y los pasos (iii) y (iv) se repiten una, dos o tres veces.

30 En otro aspecto, en la invención se provee un uso de la cladribina donde se administra una formulación farmacéutica por vía oral, con una dosis diaria de cladribina de aproximadamente entre 3 y 30 mg. Según la invención, las tabletas de cladribina se administran por vía oral, con una dosis diaria de cladribina de entre 5 y 20 mg, más preferiblemente 10 mg.

En otra forma de realización, en la invención se provee un uso según la invención, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 3,5 mg/kg y la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg.

35 En un aspecto, en la invención se provee un uso según la invención, donde la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,4 mg/kg y la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 0,7 mg/kg.

En otra forma de realización, en la invención se provee un uso de la cladribina según la invención, donde las tabletas de cladribina se administran por vía oral una vez por día durante el período de inducción.

40 En otra forma de realización, en la invención se provee un uso de la cladribina según la invención, donde las tabletas de cladribina se administran por vía oral varias veces por día durante el período de inducción, preferiblemente dos o tres veces por día, más preferiblemente dos veces por día.

45 En la invención se provee un uso de la cladribina según la invención, donde las tabletas de cladribina se administran por vía oral entre 1 y 7 días por mes, preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7 días por mes durante el período de inducción.

- En otro aspecto, en la invención se provee un uso de la cladribina según la invención, donde la formulación farmacéutica se administra por vía oral a razón de entre aproximadamente 0,02 días/kg y aproximadamente 0,08 días/kg por mes durante el periodo de inducción.
- 5 En otro aspecto, en la invención se provee un uso de la cladribina según la invención, donde la formulación farmacéutica se administra por vía oral a razón de entre aproximadamente 0,02 días/kg y aproximadamente 0,08 días/kg por mes durante el período de mantenimiento.
- En otra forma de realización, en la invención se provee un uso de la cladribina según la invención, donde las tabletas de cladribina se administran por vía oral, con una dosis diaria de cladribina de aproximadamente 10 mg, entre el día 1 y el día 2 de cada mes durante el periodo de inducción.
- 10 En otra forma de realización, en la invención se provee un uso de la cladribina según la invención, donde las tabletas de cladribina se administran por vía oral, con una dosis diaria de cladribina de aproximadamente 10 mg, entre el día 1 y el día 3 de cada mes durante el periodo de inducción.
- En otra forma de realización, en la invención se provee un uso de la cladribina según la invención, donde las tabletas de cladribina se administran por vía oral, con una dosis diaria de cladribina de aproximadamente 10 mg, entre el día 1 y el día 4 de cada mes durante el periodo de inducción.
- 15 En otra forma de realización, en la invención se provee un uso de la cladribina según la invención, donde las tabletas de cladribina se administran por vía oral, con una dosis diaria de cladribina de aproximadamente 10 mg, entre el día 1 y el día 5 de cada mes durante el periodo de inducción.
- En otra forma de realización, en la invención se provee un uso de la cladribina según la invención, donde las tabletas de cladribina se administran por vía oral, con una dosis diaria de cladribina de aproximadamente 10 mg, entre el día 1 y el día 6 de cada mes durante el periodo de inducción.
- 20 En otra forma de realización, en la invención se provee un uso de la cladribina según la invención, donde las tabletas de cladribina se administran por vía oral, con una dosis diaria de cladribina de aproximadamente 10 mg, entre el día 1 y el día 4 de cada mes durante el periodo de inducción, y donde la formulación farmacéutica es una formulación farmacéutica como las que se describen en WO 2004/087101 o WO 2004/087100.
- 25 En otra forma de realización, se provee un uso de la cladribina según la invención, donde las tabletas de cladribina se administran en combinación con interferón-beta.
- En un aspecto, en la invención se provee un método para tratar la esclerosis múltiple, que comprende administrarle cladribina o una formulación farmacéutica que la contiene a un paciente que lo necesita por vía oral, según los siguientes pasos:
- 30 (i) un período de inducción donde se administra cladribina o una formulación farmacéutica que la contiene, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de entre aproximadamente 1,5 mg/kg y aproximadamente 3,5 mg/kg;
- (ii) un período libre de cladribina donde no se administra cladribina;
- 35 (iii) un período de mantenimiento donde se administra cladribina o una formulación farmacéutica que la contiene, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);
- (iv) un período libre de cladribina donde no se administra cladribina.
- En un aspecto, en la invención se provee un método para tratar la esclerosis múltiple, que comprende administrarle cladribina o una formulación farmacéutica que la contiene a un paciente que lo necesita por vía oral, según los siguientes pasos:
- 40 (i) un período de inducción donde se administra cladribina o una formulación farmacéutica que la contiene, donde la dosis eficaz total de cladribina alcanza al final del período de inducción es de entre aproximadamente 0,7 mg/kg y aproximadamente 1,4 mg/kg;
- 45 (ii) un período libre de cladribina donde no se administra cladribina;

(iii) un período de mantenimiento donde se administra una formulación farmacéutica de cladribina, donde la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es menor que la dosis eficaz total de cladribina alcanza al final del período de inducción (i);

(iv) un período libre de cladribina donde no se administra cladribina.

5 En otra forma de realización, en la invención se proveen tabletas de cladribina que pueden usarse según la invención, donde los pasos (iii) y (iv) se repiten al menos una o dos veces.

En un aspecto, en la invención se provee un método para tratar la esclerosis múltiple con cladribina, donde se administra cladribina por vía oral según los siguientes pasos consecutivos:

10 (i) la administración de cladribina de manera tal que la dosis total de cladribina alcanza al final del período de inducción sea de entre aproximadamente 1,7 mg/kg y aproximadamente 3,5 mg/kg;

(ii) un período libre de cladribina donde no se administra cladribina;

(iii) la administración de cladribina de manera tal que la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento sea menor que la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción (i);

(iv) opcionalmente, un período libre de cladribina donde no se administra cladribina.

15 En otra forma de realización preferida, en la invención se provee un método donde el período de inducción tiene una duración de hasta aproximadamente 4 meses, hasta aproximadamente 3 meses o hasta aproximadamente 2 meses.

En otra forma de realización preferida, en la invención se provee un método donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg.

20 En otra forma de realización preferida, en la invención se provee un método donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 3,5 mg/kg.

En otro aspecto, en la invención se provee un método donde la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,4 mg/kg.

25 En otra forma de realización preferida, en la invención se proveen tabletas de cladribina que pueden usarse según la invención, donde el período libre de cladribina tiene una duración de hasta aproximadamente 10 meses, hasta aproximadamente 9 meses o hasta aproximadamente 8 meses.

En otra forma de realización preferida, en la invención se proveen tabletas de cladribina que pueden usarse según la invención, donde el período de mantenimiento tiene una duración de hasta aproximadamente 4 meses, hasta aproximadamente 3 meses o hasta aproximadamente 2 meses.

30 En otra forma de realización preferida, en la invención se proveen tabletas de cladribina que pueden usarse según la invención, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg.

En otro aspecto, en la invención se provee un método donde la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 0,7 mg/kg.

35 En otro aspecto, en la invención se provee un método donde el período de mantenimiento es seguido por un período libre de cladribina.

En otra forma de realización, en la invención se proveen tabletas de cladribina que pueden usarse según la invención, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 3,5 mg/kg y la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg.

40 En otro aspecto, en la invención se provee un método según la invención, donde la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,4 mg/kg y la dosis eficaz total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 0,7 mg/kg.

En otro aspecto, en la invención se provee un método según la invención, donde la cladribina se administra por vía oral, con una dosis diaria de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 30 mg.

En otra forma de realización, en la invención se proveen tabletas de cladribina que pueden usarse según la invención, donde la cladribina se administra por vía oral, con una dosis diaria de aproximadamente 10 mg.

En otro aspecto, en la invención se provee un método según la invención donde la cladribina se administra por vía oral entre aproximadamente 1 y aproximadamente 7 días al mes durante el periodo de inducción.

- 5 En otra forma de realización, en la invención se proveen tabletas de cladribina que pueden usarse según la invención, donde el paso (iii) se repite al menos una o dos veces.

En otra forma de realización, en la invención se proveen tabletas de cladribina que pueden usarse según la invención, donde la cladribina se administra en combinación con interferón-beta.

EJEMPLOS

- 10 Las siguientes abreviaturas tienen las definiciones que se les asignan.

kg (kilogramo), pg (microgramo), mg (miligramo), AE (efecto adverso), SNC (sistema nervioso central), CSF (fluido cerebroespinal), EDSS (escala del estado de discapacidad expandida), SNRS (calificación de la escala neurológica de Scripps), IFN (interferón), IV (intravenoso), MIU (millones de unidades internacionales), EM (esclerosis múltiple), RMI (resonancia magnética), PO (oral), EMPP (esclerosis múltiple progresiva primaria), EMPR (esclerosis múltiple progresiva recurrente), EMRR (esclerosis múltiple remitente-recurrente), EMSP (esclerosis múltiple secundaria progresiva), SC (subcutáneo), TIW (tres veces por semana), 2-CdA (2-cloro-2'desoxiadenosina o cladribina), IU (unidad internacional).

- 15

La eficacia y la seguridad de la administración oral de cladribina según la invención, eventualmente con la aplicación de múltiples dosis, pueden evaluarse, por ejemplo, con el protocolo que se describe a continuación.

- 20 **Ejemplo 1. Cladribina oral en el tratamiento de formas recurrentes de la EM**

Se realiza un estudio en sesenta pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple definida clínicamente. Primero se comprueba la función normal del hígado, los riñones y la médula ósea de cada paciente para establecer los valores de referencia.

- 25 Los pacientes se seleccionan entre hombres y mujeres con una edad de entre 18 y 55 años que han experimentado una o más recaídas en los 12 meses precedentes. Los pacientes femeninos son mujeres no embarazadas. Los pacientes se asignan al azar a uno de los grupos de tratamiento de la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

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

- 30 Cada uno de los pacientes de los grupos 2 y 3 recibe 3 ó 10 mg de 2-CdA (1, 2 ó 3 administraciones por día, en función del peso del paciente), combinada con ciclodextrina en una formulación como la que se describe en el ejemplo 3 de WO 2004/087101. En la tabla 2 se detallan las composiciones de las formulaciones de tabletas con 3 ó 10 mg de cladribina que también contienen hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

Tabla 2

Nombre de los ingredientes	Fórmula, mg/tableta	Fórmula, mg/tableta
Complejo de cladribina-2-hidroxipropil-β-ciclodextrina*	153,75, equivalente a 10 mg de 2-CdA	30,60, equivalente a 3 mg de 2-CdA
Sorbitol en polvo	44,25	68,4

ES 2 666 146 T3

Estearato de magnesio (grado vegetal)	2,0	1,00
Total	200,0	100,0

*el complejo de la cladribina con la 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina se forma y se liofiliza según se describe en WO 2004/087101.

5 En las tablas 3 y 4 se proveen ejemplos de esquemas de administración para el período de inducción, en función del peso del paciente, con dosis blanco de 1,75 mg/kg y 3,5 mg/kg, respectivamente. Para el período de mantenimiento, puede usarse el ejemplo de esquema de administración de la tabla 3.

Tabla 3

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

Tabla 4

Rango de peso del paciente (kg)			Dosis total blanco (kg), equivalente a 3,5 mg/kg		Cantidad de píldoras (10 mg)/período de inducción				
Mínimo	Rango medio	Máximo	Mínimo	Máximo	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Total
40	42,5	44,9	56	62,9	4	4	3	3	14
45	47,5	49,9	63	69,9	4	4	4	4	16
50	52,5	54,9	70	76,9	5	4	4	4	17
55	57,5	59,9	77	83,9	5	5	5	4	19
60	62,5	64,9	84	90,9	6	5	5	5	21
65	67,5	69,9	91	97,9	6	6	5	5	22
70	72,5	74,9	98	104,9	6	6	6	6	24
75	77,5	79,9	105	111,9	7	7	6	6	26
80	82,5	84,9	112	118,9	7	7	7	6	27
85	87,5	89,9	119	125,9	7	7	7	7	28
90	92,5	94,9	126	132,9	8	8	7	7	30
95	97,5	99,9	133	139,9	8	8	8	8	32
100	102,5	104,9	140	146,9	9	8	8	8	33
105	107,5	109,9	147	153,9	9	9	9	8	35
110	112,5	114,9	154	160,9	10	9	9	9	37
115	117,5	119,9	161	167,9	10	10	9	9	38

En el grupo 1, los pacientes reciben un placebo (solución salina) durante 4 meses, seguidos por 8 meses de tratamiento.

- 5 En el grupo 2, los pacientes reciben una dosis oral diaria de una formulación de 2-CdA con ciclodextrina aproximadamente 5 días al mes durante 2 meses (período de inducción), de manera tal que la dosis eficaz total administrada al final de los primeros 2 meses sea de aproximadamente 0,7 mg/kg (una dosis total de aproximadamente 1,75 mg/kg para una biodisponibilidad de aproximadamente 40%), a lo que sigue la administración de un placebo durante 2 meses, más 8 meses sin tratamiento alguno.
- 10 En el grupo 3, los pacientes reciben una dosis oral diaria de una formulación de 2-CdA con ciclodextrina aproximadamente 5 días al mes durante 4 meses (período de inducción), de manera tal que la dosis eficaz total administrada al final de los primeros 4 meses sea de aproximadamente 1,4 mg/kg (una dosis total de aproximadamente 3,5 mg/kg para una biodisponibilidad de aproximadamente 40%), a lo que siguen 8 meses sin tratamiento alguno.

- 15 Después de 13 meses, los 3 grupos de pacientes son tratados nuevamente con la formulación de cladribina y ciclodextrina aproximadamente 5 días por mes durante 2 meses (período de mantenimiento), con la dosis más baja (de manera tal que la dosis eficaz total administrada al final de los primeros 2 meses sea de aproximadamente 0,7 mg/kg), a lo que siguen 10 meses sin tratamiento alguno.

Finalmente, después de 25 meses, todos los grupos de pacientes son tratados nuevamente con la formulación de cladribina y ciclodextrina aproximadamente 5 días por mes durante 2 meses (período de mantenimiento), con la dosis más baja (de manera tal que la dosis eficaz total administrada al final de los primeros 2 meses sea de aproximadamente 0,7 mg/kg), a lo que siguen 10 meses sin tratamiento alguno.

5 Los pacientes son sometidos a resonancias magnéticas y exámenes neurológicos (Miller et al, 1996, supra; Evans et al, 1997, supra; Sipe et al, 1984, supra; o Mattson, 2002, supra) para determinar si hay un progreso o una mejora en las lesiones cerebrales propias de la EM. Todos los pacientes son sometidos a un estudio inicial y una resonancia magnética (en el cerebro o la médula espinal, según la localización de las lesiones) el mes 12.

10 Se observa el progreso de la discapacidad de los pacientes y se registra el tiempo que transcurre hasta la primera recaída y la proporción de pacientes sin recaídas después de 24 meses.

Se determina la cantidad de linfocitos y monocitos en los pacientes. Entre los pacientes de los grupos 2 y 3, se observa una merma en las lesiones cerebrales.

En función de los resultados, se concluye que el régimen con 2-CdA que consiste en una sucesión de tratamientos de inducción y mantenimiento es eficaz para paliar las lesiones cerebrales sin efectos adversos graves.

REIVINDICACIONES

1. Tabletas de cladribina para usar en el tratamiento de la esclerosis múltiple, donde las tabletas se administran por vía oral según los siguientes pasos consecutivos:
 - 5 (i) un período de inducción con una duración de entre 2 meses y 4 meses, donde las tabletas de cladribina se administran entre 1 y 7 días por mes, con una dosis diaria de cladribina de entre 5 y 20 mg, y donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de entre aproximadamente 1,7 mg/kg y aproximadamente 3,5 mg/kg;
 - (ii) un período libre de cladribina con una duración de al menos 8 meses, donde no se administra cladribina;
 - 10 (iii) un período de mantenimiento con una duración de entre 2 y 4 meses, donde las tabletas de cladribina se administran entre 1 y 7 días por mes, con una dosis diaria de cladribina de entre 5 y 20 mg, y donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg;
 - (iv) un período libre de cladribina de al menos 8 meses, donde no se administra cladribina.
- 15 2. Tabletas de cladribina que pueden usarse según la reivindicación 1, donde la cladribina se administra diariamente en una dosis de aproximadamente 10 mg entre el día 1 y el día 4 ó 5 de cada mes durante el período de inducción.
3. Tabletas de cladribina que pueden usarse según la reivindicación 1, donde la cladribina se administra diariamente en una dosis de aproximadamente 10 mg entre el día 1 y el día 5 ó 6 de cada mes durante el período de inducción.
- 20 4. Tabletas de cladribina que pueden usarse según la reivindicación 1, 2 ó 3, donde el período de inducción tiene una duración de hasta 4 meses, hasta 3 meses o hasta 2 meses.
5. Tabletas de cladribina que pueden usarse según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, donde el período de inducción tiene una duración de hasta 2 meses.
- 25 6. Tabletas de cladribina que pueden usarse según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg.
7. Tabletas de cladribina que pueden usarse según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 3,5 mg/kg.
8. Tabletas de cladribina que pueden usarse según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el período libre de cladribina tiene una duración de hasta 10 meses.
- 30 9. Tabletas de cladribina que pueden usarse según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el período de mantenimiento tiene una duración de hasta 4 meses, hasta 3 meses o hasta 2 meses.
10. Tabletas de cladribina que pueden usarse según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg.
- 35 11. Tabletas de cladribina que pueden usarse según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 3,5 mg/kg y la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg.
12. Tabletas de cladribina que pueden usarse según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de inducción es de aproximadamente 1,7 mg/kg y la dosis total de cladribina alcanzada al final del período de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg.
- 40 13. Tabletas de cladribina que pueden usarse según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cladribina se administra por vía oral en una dosis diaria de aproximadamente 10 mg.
14. Tabletas de cladribina que pueden usarse según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los pasos (iii) y (iv) se repiten al menos una o dos veces.

15. Tabletas de cladribina que pueden usarse según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde las tabletas de cladribina se administran en combinación con interferón-beta.
16. Tabletas de cladribina que pueden usarse según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la esclerosis múltiple es esclerosis múltiple remitente-recurrente o esclerosis múltiple secundaria progresiva temprana.