

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 423**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7076 (2006.01)

A61P 21/04 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2018** **PCT/GB2018/051801**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2019** **WO19016505**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2018** **E 18739593 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2024** **EP 3654989**

54 Título: **Uso de cladribina para el tratamiento de enfermedades neuromusculares autoinmunes**

30 Prioridad:

21.07.2017 GB 201711800

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

27.06.2024

73 Titular/es:

CHORD THERAPEUTICS SA (100.0%)
c/o ARES TRADING SA Terre Bonne Business
Park Route de Crassier 1
1262 Eysins, CH

72 Inventor/es:

REJDAK, KONRAD

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 974 423 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

Uso de cladribina para el tratamiento de enfermedades neuromusculares autoinmunes

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de 2-cloro-2'-desoxiadenosina, en lo sucesivo denominada cladribina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para tratar o mejorar el trastorno neuromuscular autoinmune miastenia gravis, denominado en lo sucesivo MG.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las enfermedades autoinmunes son una gran familia de trastornos en los que la actividad de elementos del sistema inmunológico, que protegen contra enfermedades atacando o suprimiendo infecciones o tumores malignos, se activa de manera anómala contra algunas de las proteínas u otras estructuras normales del propio cuerpo. En las enfermedades neuromusculares autoinmunes se detectan anticuerpos que se unen a objetivos de nervios o músculos y provocan síntomas que van de moderados a graves y que pueden incluir debilidad en músculos específicos o, más en general, fatiga, la necesidad de estar en silla de ruedas o postrado en cama, o incluso la muerte. Estas formas adquiridas mediadas por anticuerpos incluyen la miastenia gravis autoinmunitaria y neonatal, el síndrome miasténico de Lambert-Eaton y la neuromiotonía. La variabilidad en la presentación de la enfermedad es frecuente y la gravedad puede variar notablemente entre pacientes con el mismo trastorno.

La MG es un trastorno neuromuscular autoinmune poco común que forma el grupo más grande de enfermedades de los trastornos de la unión neuromuscular y es causado por autoanticuerpos patógenos contra componentes de la placa terminal del músculo postsináptico. Tiene una prevalencia que se estima en 78 por 1.000.000 de la población en todo el mundo (Carr A. y otros; BMC Neurol 18:46 (2010)), lo que da como resultado unos 65.000 pacientes en EE. UU. y Europa juntos. Varios informes sugieren que la prevalencia está aumentando, especialmente entre las personas de edad avanzada, en una proporción mayor de lo que puede explicarse por el envejecimiento de la población. La edad de aparición puede variar desde la adolescencia o incluso la niñez, hasta la edad adulta tardía, con una incidencia máxima alrededor de los 30 años. Hay una marcada preponderancia de mujeres frente a hombres en los casos de inicio más joven, al igual que en muchos trastornos autoinmunes. No se ha informado de factores causales externos importantes, como infecciones o la dieta.

El síntoma más común es la debilidad muscular, que puede variar a lo largo del tiempo y de un grupo muscular a otro en un mismo individuo. Los grupos de músculos comúnmente afectados incluyen los músculos de los ojos, los músculos de la boca y la garganta, los músculos de las extremidades y el tronco. En aproximadamente el 20% de los casos, se informa de que solo los músculos de los ojos y los párpados están afectados, mientras que la debilidad en estos músculos está presente en algún grado en el 60% de los pacientes. La debilidad en la MG se ve exacerbada por el ejercicio. Si bien se informa de que casi todos los casos requieren farmacoterapia crónica, los resultados varían desde un buen control de los síntomas a largo plazo en algunos pacientes hasta una discapacidad significativa acompañada de efectos secundarios graves de terapias inmunosupresoras potentes en muchos otros (Gilhus y Verschuuren, Lancet Neurology 14: 1025-35 (2015)).

En la mayoría de los casos (80%) se detectan en el suero del paciente anticuerpos que reconocen el receptor de acetilcolina (AChR). Estos anticuerpos se unen y provocan el entrecruzamiento de las unidades AChR en la placa terminal motora, el sitio en donde las terminaciones nerviosas estimuladoras liberan el neurotransmisor acetilcolina (ACh). Esta ACh liberada por los nervios normalmente se une a las unidades AChR de la placa terminal motora para desencadenar la contracción del músculo subyacente. La presencia de autoanticuerpos AChR provoca agrupación, internalización y degradación de los AChR, lo que reduce la capacidad de respuesta del músculo afectado a la ACh liberada por el nervio, provocando así debilidad. Se ha demostrado que algunos casos de MG sin autoanticuerpos AChR detectables tienen anticuerpos contra una de las otras dos proteínas que se encuentran en la unión neuromuscular: la quinasa específica del músculo (MUSK) y la proteína 4 relacionada con la lipoproteína (LRP4). Queda una fracción de casos (alrededor del 5%) para los que no se detectan autoanticuerpos (Binks y cols. J Neurol. 263:826-34 (2016)). La hiperplasia tímica está presente en algunos casos de MG (Berrih-Aknin et al. J. Autoimmunity 52: 90-100 (2014)).

Actualmente no existe curación para la MG, pero los síntomas se pueden tratar. Para mejorar los síntomas de la MG se utilizan fármacos que actúan aumentando la disponibilidad de ACh, en particular la piridostigmina, un inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa que degrada la ACh. Sin embargo, la terapia con inhibidores de la acetilcolinesterasa no controla adecuadamente los síntomas de la MG y los pacientes necesitan tratamientos adicionales. Por eso es necesaria la terapia dirigida a la supresión del sistema inmunológico para potenciar la mejoría clínica. El principal paradigma de tratamiento incluye la terapia con esteroides, que ha demostrado ser eficaz, pero está asociada con muchos efectos secundarios. La terapia con corticosteroides tiene efectos complejos que generalmente incluyen una fase inicial transitoria de una a dos semanas en donde los síntomas pueden empeorar, seguida de una mejoría debido a la supresión de las funciones del sistema inmunológico. Los síntomas graves se pueden tratar con ciclos cortos de corticosteroides como la metilprednisolona administrada por vía intravenosa. La terapia a plazo más largo con corticosteroides orales en dosis más bajas se utiliza con mayor frecuencia, pero los riesgos de efectos secundarios a

largo plazo y la eficacia limitada dejan a los pacientes con la necesidad de opciones de tratamiento adicionales. Las crisis de la enfermedad también se pueden tratar mediante plasmaféresis, para reducir los niveles de autoanticuerpos, o se usa la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en algunos casos cuando se necesitan opciones terapéuticas adicionales. La azatioprina es un fármaco eficaz, siendo 2-3 mg/kg la dosis más óptima en combinación con prednisona. Esta combinación a menudo se recomienda como tratamiento de primera elección para pacientes con miastenia gravis generalizada que necesitan inmunosupresión y puede resultar beneficiosa. Sin embargo, el efecto de la azatioprina se retrasa y generalmente se observa después de 6 a 15 meses. Otros tratamientos utilizados por algunos pacientes o bajo investigación incluyen metotrexato (un inhibidor de la dihidrofolato reductasa con actividad inmunosupresora), rituximab (un anticuerpo monoclonal que se dirige a grupos de células que expresan diferenciación 20 (CD20+)), eculizumab (un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína del complemento C5) y timentomía (Gilhus y Verschuuren, *Lancet Neurology* 14: 1025-35 (2015)). A pesar de la existencia de estas opciones de tratamiento, los pacientes todavía experimentan síntomas cada vez más graves y una discapacidad acumulada, y existe una gran necesidad de nuevas terapias.

La cladribina o 2-cloro-2'-desoxiadenosina se ha utilizado con éxito en el campo de la oncología con notables efectos sobre los linfocitos. Se ha descubierto que es un tratamiento eficaz para la leucemia de células pilosas, la leucemia linfocítica crónica y algunas neoplasias malignas 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 la adenosina desaminasa. Una vez absorbida por las células del cuerpo, la cladribina se convierte enzimáticamente en trifosfato de cladribina. Una vez formados dentro de la célula, los nucleótidos no naturales derivados de la cladribina que llevan cloro no salen fácilmente de la célula y pueden interactuar con las enzimas celulares que normalmente actúan sobre los desoxinucleótidos naturales de la célula. Dos enzimas críticas que influyen en los niveles de nucleótidos de cladribina dentro de una célula son la citidina quinasa (CK) y la nucleotidasa (NT). Se ha demostrado que los niveles de expresión de las enzimas CK y NT varían entre los tipos de células y que los linfocitos tienen una proporción especialmente alta de expresión de CK a NT. La combinación de la resistencia de la cladribina a la adenosina desaminasa y la alta proporción 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 la cladribina hacia los linfocitos T y B cuando se administra por vía sistémica.

La acumulación de nucleótidos de cladribina en los linfocitos tiene varios efectos nocivos conocidos sobre la supervivencia y función de las células linfocitarias. El resultado de estos efectos es la muerte de los linfocitos tanto en división como en no división. Como resultado, se ha sugerido que la cladribina puede usarse para tratar la esclerosis múltiple (véase el documento de la patente de Estados Unidos número 5.506.214).

Además de los efectos anteriores de la cladribina de causar la muerte de los linfocitos mediante mecanismos que dependen de su fosforilación intracelular, existen otros medios por los cuales la cladribina puede afectar la función del sistema inmunológico. La producción de citoquinas inducida por linfocitos humanos estimulados en cultivo por anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28 disminuye con el tratamiento con cladribina en condiciones en las que la fosforilación por la CK está bloqueada y no se produce la muerte de los 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 llamados A2A (clase 2a de receptor de adenosina). Los receptores A2A se encuentran en los linfocitos T, así como en otros tipos de células en el cerebro y el sistema vascular, y se ha demostrado que los agentes que se unen a los receptores A2A regulan las respuestas inmunes hiperactivas (Ohta y Sitkovsky, *Nature* 414: 916-20 (2001)).

La cladribina se ha investigado como posible tratamiento para algunas enfermedades autoinmunes. Varios estudios han probado el uso de cladribina en la esclerosis múltiple (EM) y el "síndrome clínicamente aislado", una afección temprana que comúnmente evoluciona hacia la EM. Los grupos tratados con 3,5 miligramos por kilogramo de peso corporal (3,5 mg/kg) y 5,25 mg/kg en comprimidos orales (dosis acumulada de aproximadamente 200 a 400 mg, dependiendo del peso corporal de cada sujeto) tuvieron menos recaídas, menos discapacidad y menos actividad de la enfermedad tal como se visualiza mediante imágenes por resonancia magnética (ver Giovannoni G. et al. *NEJM* 362: 416-426 (2010), y Leist T. y col. *Lancet Neurol.* 13: 257-67 (2014)). También se ha informado del uso de cladribina en un solo paciente que padecía de neuropatía periférica inflamatoria asociada a IgM, y esta administración intravenosa de aproximadamente 100 mg de dosis acumulada se asoció con una mejoría sintomática y niveles reducidos de anticuerpos patógenos (ver Ghosh A. y otros; *Neurology*; 59: 1290-1291; (2002)). No hay informes publicados sobre pruebas de cladribina en el tratamiento de la MG. Por lo tanto, no ha sido posible predecir el efecto del tratamiento con cladribina sobre la miastenia gravis.

Si bien la cladribina se ha utilizado para tratar otras enfermedades, incluidas algunas leucemias y esclerosis múltiple, y se han descrito regímenes de dosificación (ver documento de la patente EP 2263678) no se podría haber predicho que la cladribina sería eficaz en el tratamiento de la MG. El inventor ha descubierto inesperadamente que la cladribina puede ser beneficiosa en el tratamiento o mejora del trastorno neuromuscular autoinmune miastenia gravis. El inventor ha descubierto además inesperadamente que la suma de los efectos de la cladribina sobre el sistema inmunológico permite que un corto período de tratamiento (varias semanas) proporcione efectos beneficiosos sobre la enfermedad durante un período prolongado de más de 10 meses sin la necesidad de un retratamiento frecuente. El inventor ha descubierto además inesperadamente que una enfermedad autoinmune, y más particularmente la enfermedad

autoinmune miastenia gravis, puede tratarse o mejorarse mediante una dosis acumulada de cladribina que es notablemente menor que las dosis acumuladas que se han reivindicado anteriormente como efectivas en el tratamiento o mejora de enfermedades autoinmunes.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

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

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 mejora de la miastenia gravis. La composición comprende preferiblemente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 10 La composición comprende de 1 miligramo (mg) a 20 mg de cladribina por dosis unitaria, preferiblemente de 2,5 mg a 15 mg, siendo lo más preferible de 8 mg a 12 mg por dosis unitaria.

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

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

Se toma durante un período de uno a dos años una dosis o cantidad acumulada eficaz de 0,1 a 6 mg de cladribina por kilogramo de peso corporal del paciente (mg/kg) en el medicamento. Preferiblemente, la cantidad acumulada eficaz comprende de 0,2 mg/kg a 2,5 mg/kg de cladribina.

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

La composición farmacéutica se puede administrar diariamente como una dosis única.

- 25 La cantidad eficaz puede determinarse empíricamente como la cantidad acumulada eficaz de cladribina administrada entre 1 y 20 días de dosificación, distribuida entre 1 y 16 semanas, preferiblemente entre 5 y 10 semanas, que da como resultado una reducción de células T CD3+ de entre 30 y 80%, preferiblemente entre 40 y 60% con respecto a los niveles previos al tratamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

- 30 "Mejoría" de una enfermedad se refiere a la capacidad de una composición o tratamiento farmacéutico para hacer que el paciente comprometa y realice mejor el tratamiento o para mejorar los síntomas de la enfermedad que sufre el paciente o para hacer la enfermedad más tolerable.

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" significa reducir, impedir el desarrollo, controlar, aliviar y/o revertir los síntomas en un individuo al que se le ha administrado cladribina, en comparación con los síntomas de un individuo que no está siendo tratado.

- 35 "Cantidad eficaz" de una composición se refiere a una composición que contiene cladribina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis terapéutica durante el transcurso del tratamiento.

El término "dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para administración a pacientes, conteniendo cada una de dichas unidades una cantidad predeterminada de cladribina calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con ingredientes farmacéuticamente aceptables.

- 40 Los términos "cantidad acumulada eficaz" y "dosis acumulada 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.

- 45 En la práctica de esta invención se pueden usar cladribina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se refiere a sales de adición de ácidos no tóxicas que generalmente se preparan haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Ejemplos de sales adecuadas incluyen clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, citrato, acetato y maleato.

La cladribina se puede preparar mediante procesos bien conocidos en la técnica, tales como los descritos en los documentos de las patentes EP 173.059. US 5. 208.327 y en Robins et. al., J. Am. Chem.Soc., 106; 6379; (1984).

Si bien la cladribina se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea, se prefiere la administración oral por varias razones, la más importante de las cuales es el cumplimiento del paciente. Generalmente también hay un

beneficio económico, ya que el costo de la administración parenteral es mucho mayor debido a la necesidad de que la administración la lleve a cabo un médico o una enfermera en una clínica, hospital u otro centro especializado.

La administración oral de cladribina puede realizarse en forma de cápsulas, tabletas, suspensión oral o jarabe, prefiriéndose las cápsulas o tabletas. Se han descrito formulaciones orales de cladribina en el documento de la patente WO 2004/087100.

Las composiciones farmacéuticas de cladribina para uso en la presente invención pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como alumbre, estabilizantes, agentes antimicrobianos, tampones, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes aromatizantes, adyuvantes y similares. Cuando la composición está en forma de comprimido o cápsula para administración oral, se pueden incluir excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, deslizantes, desintegrantes y agentes humectantes.

Los agentes aglutinantes incluyen, entre otros, jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón y polivinilpirrolidona. Las cargas incluyen, entre otros, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato cálcico y sorbitol. Los lubricantes incluyen, entre otros, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y sílice. Los desintegrantes incluyen, entre otros, almidón de patata y glicolato de almidón sódico. Los agentes humectantes incluyen, entre otros, lauril sulfato de sodio. Los deslizantes incluyen, entre otros, dióxido de silicio.

Las tabletas o píldoras pueden estar provistas de una capa entérica en forma de envoltura que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que los ingredientes activos pasen intactos al duodeno o que se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para capas o recubrimientos entéricos, incluyendo ácidos poliméricos o mezclas de dichos ácidos con materiales tales como goma laca, goma laca y alcohol cetílico, acetato ftalato de celulosa y similares.

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

Los tratamientos pueden administrarse en varios ciclos, comprendiendo cada ciclo, por ejemplo, cinco días consecutivos de administración de una o dos tabletas o cápsulas que contienen 10 mg de cladribina o beber o infundir una cantidad similar de cladribina en una formulación líquida en cada uno de los cinco días. Los pacientes que padecen MG pueden, por ejemplo, recibir dos ciclos de tratamiento separados por varios días, por ejemplo, de 21 a 30 días, al comienzo del primer tratamiento. A esto le pueden seguir dos ciclos adicionales, también separados por 21 a 30 días al comienzo del segundo año de tratamiento, o sólo se pueden utilizar los dos primeros ciclos en la terapia de un paciente.

La dosis acumulada total de cladribina durante uno o dos años de tratamiento puede ser de 0,1 a 6 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,2 a 4,0 mg/kg, más preferiblemente de 0,25 a 2,5 mg/kg por dosis unitaria. Así, para un paciente de 80 kg que toma 3,5 mg/kg, la dosis total puede ser de aproximadamente 280 mg, compuesta por 28 comprimidos que contienen 10 mg de cladribina cada uno, distribuidos en 10 o 20 días de administración, donde algunos días se toma un comprimido y otros dos comprimidos o tres comprimidos. Para un paciente de 80 kg que toma 1,0 mg/kg, la dosis total puede ser de aproximadamente 80 mg, compuesta por ocho comprimidos que contienen 10 mg de cladribina cada uno, tomados en ocho días distribuidos en un período de 8 a 40 días. Cuando se administra como formulación líquida mediante inyección, la pauta posológica puede reducirse a la mitad.

Alternativamente, se mide el nivel inicial de linfocitos T del complejo de diferenciación (CD)3+ en la muestra de sangre de un paciente antes de que el paciente reciba un tratamiento de cinco días con una dosis acumulada de cladribina de 0,1 a 3,5 mg/kg. Después de un período sin tratamiento de 3 a 6 semanas, se vuelve a medir el número de células de linfocitos. Luego se pueden administrar dosis adicionales para obtener una reducción del $50\% \pm 10\%$ en el número de linfocitos T CD3+.

Se ha descubierto que la cladribina tiene una combinación única de mecanismos de acción que se traduce en un perfil único de efectos funcionales sobre la autoinmunidad y los mecanismos inflamatorios. Si bien tiene mecanismos que conducen a la destrucción directa de los linfocitos sin afectar a otros tipos de células inmunes y no inmunes, también tiene un efecto sobre los linfocitos que es independiente de los mecanismos citotóxicos y puede afectar a la función de las células dendríticas. Se ha descubierto inesperadamente que la cladribina reduce la producción de citoquinas

por parte de los linfocitos humanos inducidos y provoca una reducción en los niveles de anticuerpos y en los efectos de gravedad de la enfermedad que duran mucho más que su presencia en el cuerpo.

La invención se describirá más detalladamente con referencia a los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

5 Formulación en polvo en cápsulas.

Cladribina 10 mg

Celulosa microcristalina 100 mg

Lactosa 77,8 mg

Croscarmelosa sódica 10 mg

Dióxido de silicio 0,2 mg

Estearato de magnesio 2mg

Cubierta de cápsula de gelatina dura tamaño 1

Ejemplo 2

Tratamiento de una persona que sufre miastenia gravis con cladribina.

10 Paciente de 45 años con miastenia gravis (MG) positiva para anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, diagnosticada a la edad de 35 años. El paciente fue evaluado con tomografía computarizada con contraste de su tórax y no se encontró timoma ni hiperplasia tímica antes del inicio del tratamiento. El tratamiento con esteroides y piridostigmina que duró más de cuatro meses no logró controlar los síntomas del paciente. Se intentó iniciar el tratamiento con azatioprina, pero tuvo que suspenderse después de 1 semana de tratamiento debido a una intolerancia grave debida a náuseas y vómitos. Después de 3 meses de observación, el estado del paciente se deterioró y requirió hospitalización.

15 Recibió 20 mg de cladribina, administrados mediante inyección subcutánea de 2,5 mg de cladribina en 2,5 ml en cada una de las cuatro extremidades (10 mg en total), en cada uno de dos días consecutivos. Esta dosis total de 20 mg es notablemente menor que las dosis totales de 200 a 400 mg administradas en ensayos recientes sobre esclerosis múltiple. La evaluación clínica utilizando dos escalas se realizó una semana antes del inicio de la administración de cladribina y tres meses después de la primera administración de cladribina. El tratamiento con esteroides orales y
20 piridostigmina se mantuvo estable durante el período de observación. Las dos escalas utilizadas fueron:

- Escala compuesta de miastenia gravis (Burns T et al. Neurology 74 :1434-40 (2010))
- Miastenia gravis: Actividades de la vida diaria (Wolfe G et al. Neurology 52: 1487-89 (1999))

Resultados clínicos

25 A los tres meses, el paciente mostró una marcada mejoría en ambas escalas de calificación utilizadas, lo que sugiere fuertemente un efecto beneficioso por recibir cladribina (Tabla 1). La mejora en el resultado de la escala clínica compuesta (mejora de 25 puntos en la escala compuesta de MG) se reflejó en un mejor desempeño en las actividades de la vida diaria (mejora de 11 puntos en la escala de actividades de la vida diaria de MG).

TABLA 1: Evaluaciones clínicas de pacientes con MG tratados con cladribina

ESCALA DE VALORACIÓN	PUNTUACIÓN PRE-CLADTRIBINA	3 MESES POST-CLADTRIBINA
Escala compuesta MG	31	6
MG Actividades de la vida diaria	19	8

5 El paciente no experimentó ningún evento adverso que el médico supervisor considerara como posibles efectos secundarios de recibir cladribina. En particular, la cladribina no produjo un empeoramiento transitorio de los signos como suele ocurrir al iniciar el tratamiento con corticosteroides. La mejoría clínica claramente observada tres meses después de la administración del fármaco se mantuvo durante los siete meses siguientes, lo que llevó a la retirada gradual del tratamiento inicial.

El médico supervisor opinaba que era muy poco probable que se hubiera producido esta mejora notable, constante y sostenida sin el cambio de tratamiento y que la mejora experimentada por el paciente se debía a la administración de cladribina.

REIVINDICACIONES

1. 2-cloro-2'-desoxiadenosina, conocida como cladribina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para usar en el tratamiento o mejoría de la miastenia gravis.
- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende 2-cloro-2'-desoxiadenosina, conocida como cladribina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento o mejoría de la miastenia gravis.
3. La composición para uso de la reivindicación 2 en forma de dosificación unitaria, que comprende 1-20 mg por dosis unitaria.
4. La composición para uso de la reivindicación 2 en forma de dosificación unitaria, que comprende 2,5-15 mg por dosis unitaria.
- 10 5. La composición para uso de la reivindicación 2 en forma de dosificación unitaria, que comprende 8-12 mg por dosis unitaria.
6. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, que es una tableta, una cápsula o una formulación líquida.
- 15 7. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, presentada en una formulación líquida estéril adecuada para inyección.
8. La composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, para administración diaria como una dosis única.
- 20 9. La cladribina o la composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2-8, para administración en una cantidad eficaz determinada como la cantidad acumulada eficaz de cladribina administrada entre 1 y 20 días de dosificación, distribuida entre 1 y 16 semanas, que da como resultado una reducción de células T CD3+ de entre 30 y 80%, en relación con los niveles previos al tratamiento.
- 25 10. La cladribina o composición para uso de la reivindicación 9, para administración en una cantidad eficaz determinada como la cantidad acumulada eficaz de cladribina administrada entre 1 y 20 días de dosificación, distribuida entre 5 y 10 semanas, que da como resultado una reducción de células T CD3+. de entre 40 y 60% en relación con los niveles previos al tratamiento.
11. La cladribina o composición de cualquier reivindicación anterior para uso en una dosis o cantidad acumulada eficaz de 0,1 a 6 mg de cladribina por kilogramo de peso corporal del paciente (mg/kg), de modo que el medicamento se toma durante un período de uno a dos años.
- 30 12. La cladribina o composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en una dosis o cantidad acumulada eficaz de 0,2 a 2,5 mg/kg de cladribina de peso corporal del paciente (mg/kg), de modo que el medicamento se toma durante un período de uno a dos años.