



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 707**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05732613 .4**

96 Fecha de presentación : **11.04.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1732548**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54 Título: **Métodos para usar composiciones de aminopiridina de liberación sostenida.**

30 Prioridad: **09.04.2004 US 560894 P**  
**08.04.2005 US 102559**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.11.2011**

73 Titular/es: **ACORDA THERAPEUTICS, Inc.**  
**15 Skyline Drive**  
**Hawthorne, New York 10531, US**

72 Inventor/es: **Blight, Andrew, R.;**  
**Marinucci, Lawrence y**  
**Cohen, Ron**

74 Agente: **De Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 367 707 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**

Métodos para usar composiciones de aminopiridina de liberación sostenida

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

5 Esta invención se refiere a una forma de dosificación oral de liberación sostenida de una composición farmacéutica de aminopiridina que puede usarse para tratar a personas afectadas con trastornos neurológicos en donde dicha composición farmacéutica maximiza el efecto terapéutico minimizando los efectos secundarios adversos.

La forma de dosificación oral de liberación sostenida de la invención presente puede ser utilizada para el tratamiento de trastornos neurológicos, como la esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal, la enfermedad de Alzheimer y ALS.

10 La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica degenerativa e inflamatoria que afecta al sistema nervioso central, concretamente a la envoltura de mielina. La condición de EM implica desmielinización de las fibras nerviosas lo que ocasiona "el cortocircuito" de los impulsos nerviosos, y de esta manera lentifica o bloquea la transmisión a lo largo de las fibras nerviosas, con síntomas de incapacidad asociados. Las alternativas de tratamiento para promover la transmisión a lo largo de los nervios afectados hasta el momento han sido limitadas.

15 Los bloqueadores de los canales de potasio son una clase de compuestos que se ha encontrado que mejoran la conducción de los impulsos nerviosos. Como resultado, se han convertido en el foco de atención en el tratamiento sintomático de la lesión de la médula espinal, EM y la enfermedad de Alzheimer. Una subclase de bloqueadores de los canales de potasio, las aminopiridinas se ha mostrado prometedora en el tratamiento de enfermedades neurológicas. La 4-aminopiridina (4-AP), una monoaminopiridina conocida como fampridina, se ha encontrado que reduce el flujo de potasio en la transmisión del impulso nervioso y, por tanto, muestra eficacia para restaurar la conducción en los nervios desmielinizados y bloqueados.

20 Los primeros estudios de monoaminopiridinas se realizaron utilizando una composición por vía intravenosa, que comprendía 4-AP. Esto fue seguido por el desarrollo de una composición de liberación inmediata (IR) para administración oral de 4-AP, conocida comúnmente como fampridina. La composición de IR consistía en polvo de 4 AP en una cápsula de gelatina y producía rápido el pico de la concentración del plasma poco después de la dosificación con un tiempo de concentración máxima de alrededor de 1 hora y una semivida en plasma de aproximadamente 3,5 horas. La liberación rápida y corta semivida de la fampridina hace difícil mantener concentraciones en plasma eficaces sin producir picos altos después de cada dosificación que pueden causar efectos secundarios indeseables como convulsiones y temblores.

30 Grabaciones electrofisiológicas de médula espinal aislada han demostrado la insuficiencia crónica de conducción del potencial de acción en los axones mielinizados supervivientes, tras una lesión de contusión contundente (Blight, A.R., "Axonal physiology of chronic spinal cord injury in the cat: intracellular recording in vitro", Neuroscience. 10:1471-1486 (1983b). Algo de este bloqueo de conducción pueden superarse, a nivel de fibras nerviosas singulares, mediante el uso de 4-aminopiridina (4-AP) (Blight, A.R., "Effect of 4-aminopyridine on axonal conduction-block in chronic spinal cord injury", Brain Res Bull. 22: 47-52 (1989). La inyección intravenosa de este compuesto en animales con lesión medular experimental o natural produce mejoras significativas en la electrofisiología (Blight, A.R. and Gruner, J.A., "Augmentation by 4-aminopyridine of vestibulospinal free fall responses in chronic spinal injured cats," J. Neurol. Sci. 82:145-159, (1987) y en la función de comportamiento (Blight, A.R., "The effects of 4-aminopyridine on neurological deficits in chronic cases of traumatic spinal cord injury in dogs: a phase I clinical trial", J. Neurotrauma., 8:103-119 (1991).

Un estudio inicial en pacientes con lesiones de la médula espinal fue organizado por el Dr. Keith Hayes e indicó potencial para un beneficio terapéutico, en su mayoría a nivel electrofisiológico, combinado con la falta de efectos secundarios graves (Hayes et al., "Effects of intravenous 4-aminopyridine on neurological function in chronic spinal cord injured patients: preliminary observations," Proc. IBRO World Conf. Neurosci., p. 345 1991).

45 Un reciente estudio de fampridina en pacientes con SCI incompleto crónico fue descrito en Clinical Neuropharmacology 2003: Keith C. Hayes; Patrick J. Potter; Robert R. Hansebout; Joanne M. Bugaresti; Jane T. C. Hsieh; Sera Nicosia; Mitchell A. Katz; Andrew R. Blight; Ron Cohen 26(4): 185-192.

50 Schwid et al. Neurology 48:817-821, (1997) describe el uso de 4-AP en una composición de liberación sostenida para tratar pacientes de MS, pero encontró que las concentraciones en suero de al menos 60 ng/ml producían beneficio.

**RESUMEN DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene uno o más bloqueadores de los canales de potasio y que puede utilizarse en el tratamiento efectivo de la esclerosis múltiple. Las realizaciones de la presente invención están dirigidas a composiciones que incluyen una matriz y un bloqueador de los canales de potasio. Los bloqueadores de los canales de potasio incluirán aminopiridinas, por ejemplo, 4-aminopiridina, 3, 4-diaminopiridina y similares, más preferentemente 4-aminopiridina. La composición proporciona la liberación sostenida de la aminopiridina de la matriz para mantener la concentración de la aminopiridina en plasma eficaz y segura. La aminopiridina dispersada en la matriz es capaz de proporcionar, después de la administración a un

paciente, un perfil de liberación deseado. La composición se puede utilizar para establecer en los pacientes que necesitan ese tratamiento, una concentración terapéuticamente eficaz de la aminopiridina en el plasma sanguíneo durante un período de al menos unas 6 horas y preferiblemente hasta por lo menos unas 12 horas en el paciente con una administración de dos veces al día, mientras que evita los picos y valles excesivos en la concentración de la aminopiridina. La composición puede incluir una mono o di-aminopiridina, preferiblemente 4-AP o 3,4-DAP o una combinación de las mismas, homogéneamente dispersas en una matriz de polímero controladora de la velocidad, que incluye preferentemente un polímero hidrófilo como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). La composición de la invención presente también puede incluir uno o más ingredientes activos adicionales y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones pueden usarse para tratar varias enfermedades neurológicas, por ejemplo, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer y ALS.

En una realización, la invención presente es una composición farmacéutica estable que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una aminopiridina dispersa en una matriz que proporciona un perfil de liberación de la aminopiridina en el paciente que tiene una relación  $C_{max}$  a  $C_T$  deseada. La composición se usa para establecer y/o mantener en un paciente una concentración terapéuticamente eficaz de la aminopiridina. Preferiblemente la aminopiridina en la composición se libera con el tiempo de manera que pueda conseguirse una concentración terapéuticamente eficaz de la aminopiridina en el paciente con dos veces al día de la dosis de la composición. En una realización más preferida, se evitan los picos indeseables o cambio bruscos en la liberación de la aminopiridina.

Otra realización de la invención presente es una formulación de dosificación oral, estable, de liberación sostenida de una composición que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de una 4-aminopiridina dispersada en una matriz que proporciona un perfil de liberación de 4-aminopiridina en el plasma de la sangre del paciente que se extiende durante un período de al menos 6 horas, preferentemente al menos 8 horas, y más preferentemente de al menos unas 12 horas. En otra realización, es una formulación de dosificación oral estable, de liberación sostenida de una composición que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de una 4-aminopiridina dispersada en una matriz que proporciona una concentración en plasma terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina en el paciente que se extiende por unas 24 horas.

Preferentemente, la formulación de dosificación oral de la composición es un comprimido único formado por compresión de la composición farmacéutica de la invención presente. En realizaciones preferidas, la formulación de dosificación oral incluye un comprimido de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina dispersada en la matriz que incluye un polímero hidrófilo como HPMC. La forma de dosificación oral de la invención presente también puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La dispersión de la 4-aminopiridina a lo largo de la matriz imparte estabilidad química y física a la composición mientras proporciona un perfil de liberación sostenida. Esta mayor estabilidad de la dosis es lo más notable observado en composiciones y formas de dosificación de la invención presente que tienen bajas concentraciones de 4-aminopiridina y la estabilidad se consigue al mismo tiempo que se mantiene el perfil deseado de liberación controlada. Específicamente, la formulación de comprimido de la invención presente exhibe una resistencia superior a la absorción de humedad de la humedad ambiente y mantiene una distribución uniforme de la 4-aminopiridina a lo largo del comprimido mientras proporciona un perfil de liberación de la 4-aminopiridina que permite el establecimiento de una concentración terapéuticamente eficaz de bloqueador de los canales de potasio con dosificación de una vez al día o dos veces al día de la formulación. Preferentemente la concentración terapéuticamente eficaz liberada de la formulación se extiende al menos unas 6 horas, preferentemente al menos cerca de 8 horas y más preferentemente al menos unas 12 horas. Además, la homogeneidad de la forma de dosificación hace susceptible la formación por procesos de fabricación simple y de bajo costo en comparación con la estructura multicapa de formulaciones anteriores de de dosificación de liberación sostenida.

Las composiciones de la presente invención se usan en el tratamiento de la esclerosis múltiple en un paciente con necesidad de estas. Las composiciones pueden utilizarse para alcanzar una concentración y/o mantener una concentración terapéuticamente eficaz de la aminopiridina en el paciente con dosis de dos veces al día. Las dosis de las composiciones presentes pueden hacerse con una concentración inferior de la aminopiridina para facilitar períodos de descanso para el paciente durante el día o la noche, dependiendo de los resultados deseados o programación de dosis. Cuando sea deseable, pueden formularse las composiciones de la invención presente para evitar grandes picos en la liberación inicial de la aminopiridina. Las composiciones de la invención presente cuando se administran a un paciente con necesidad de las mismas proporcionan un tratamiento para la esclerosis múltiple. Preferiblemente, las composiciones son un comprimido estable, de liberación sostenida de una cantidad terapéuticamente eficaz de una mono o diaminopiridina, dispersada en HPMC tal que la concentración en el plasma sanguíneo terapéuticamente eficaz de la mono o diaminopiridina se mantiene en el paciente durante un periodo de al menos 6 horas, preferiblemente al menos 8 horas, y más preferiblemente al menos alrededor de 10-12 horas en una administración de una o dos veces al día.

La presente invención es como se define en las reivindicaciones

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La figura 1 es un histograma para mostrar el número de visitas de tratamiento en el que los pacientes mostraron una velocidad de marcha más rápida en la caminata de 25 pies cronometrada que en todas las cinco visitas sin tratamiento.

La figura 2 es un gráfico del promedio de la velocidad de marcha (pies/seg.) por día de estudio (casos observados, población de ITT(a los que se va a tratar)).

La figura 3 es un histograma del cambio por ciento en promedio de velocidad de marcha durante el período de 12 semanas de dosis estable (casos observados, población de ITT).

- 5 La figura 4 es un histograma del porcentaje de respondedores especificados por el protocolo (pacientes con un promedio de cambio en velocidad de marcha durante el período de 12 semanas de dosis estable de al menos 20%) por el grupo de tratamiento [(casos observados, población de ITT)].

La figura 5 es un gráfico de LEMMT por día de estudio (casos observados, población de ITT).

- 10 La figura 6 es un histograma de cambio en LEMMT durante las 12 semanas de dosis estable (casos observados, población de ITT).

La figura 7 es un histograma del porcentaje de respondedores post hoc por grupo de tratamiento (población de ITT) de acuerdo con un análisis de respondedores de la invención presente.

La figura 8 es un histograma del porcentaje de respondedores para pacientes placebo frente a pacientes de fampridina agrupados (población ITT) de acuerdo con un análisis de respondedores de la invención presente.

- 15 La figura 9 son histogramas de la validación de la variable de respondedores post hoc con escalas subjetivas (casos observados, población de ITT).

La figura 10 es un gráfico del cambio porcentual en velocidad de marcha en cada visita de doble ciego por agrupamiento de análisis de respondedores (casos observados, población de ITT).

- 20 La figura 11 es un gráfico del cambio en LEMMT en cada visita de doble ciego por agrupamiento de análisis de respondedores (casos observados, población de ITT).

La figura 12 es un gráfico de cambio en la puntuación general de Ashworth total en cada visita de doble ciego por agrupamiento de análisis de respondedores (casos observados, población de ITT).

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

- 25 Antes de que se describan los métodos y composiciones presentes, se tiene que entender que esta invención no se limita a las moléculas particulares, composiciones, metodologías o protocolos descritos, puesto que estos pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en la descripción es con el fin de describir las versiones particulares o realizaciones solamente y no pretende limitar el alcance de la invención presente que está limitado sólo por las reivindicaciones incluidas.

- 30 Los términos utilizados en este documento tienen significados reconocidos y conocidos por aquellos conocedores de la técnica, sin embargo, para mayor comprensión y conveniencia, los términos particulares y sus significados son especificados a continuación.

- 35 También debe señalarse que, como se utiliza en este documento y en las reivindicaciones incluidas, la forma singular "uno", "una" y "el", "ella" incluye la referencia plural a menos que el contexto claramente indique lo contrario. Así, por ejemplo la referencia a un "esferoide" es una referencia a uno o más esferoides y equivalentes del mismo conocidos por los expertos en la técnica y así sucesivamente. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado como comúnmente es entendido por alguien con un conocimiento ordinario de la técnica. Aunque cualquier método y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento pueden ser usados en la práctica o pruebas de las realizaciones de la invención presente, los métodos preferidos, dispositivos y materiales se describen a continuación.

- 40 "Administración local" significa administración directa por una ruta no sistémica en o en las cercanías del sitio de aflicción, trastorno o dolor percibido.

El término "paciente" y "sujeto" significan todos los animales incluidos los seres humanos. Ejemplos de pacientes o sujetos son los seres humanos, vacas, perros, gatos, cabras, ovejas y cerdos.

- 45 El término "sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, amidas y profármacos" como se usan en este documento se refiere a esas sales de carboxilato, sales de adición de aminoácidos, ésteres, amidas, y profármacos de los compuestos de la invención presente que son en el ámbito del juicio médico correcto, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad excesiva, irritación respuesta alérgica y similares, en consonancia con una relación de beneficio/riesgo razonable y eficaz para el uso previsto, así como las formas de zwitterion cuando sea posible, de los compuestos de la invención.

- 50 El término "profármaco" se refiere a los compuestos que se transforman rápidamente en vivo para ceder los compuestos origen de la fórmula anterior, por ejemplo por hidrólisis en sangre. Una discusión detallada se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de Symposium Series de la A.C.S. y en Bioreversible Carriers in Drugs Design, Edward B. Roche editor, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

El término "sales" se refiere a las sales de adición de ácido relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas de compuestos de la invención presente. Estas sales pueden ser preparadas in situ durante el aislamiento final y purificación de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto purificado en forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislar la sal así formada. Sales representativas incluyen el bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, mesilato, naftilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. Estas pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como amonio, tetrametilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares no tóxicas. (Véase, por ejemplo, S.M. Barge et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para disminuir o prevenir los síntomas asociados con una afección médica o enfermedad, para normalizar las funciones corporales en enfermedades o trastornos que producen el deterioro de las funciones corporales específicas, o para proporcionar mejoras en uno o más de los parámetros clínicamente medidos de la enfermedad. Preferiblemente, la mejora de los síntomas asociados con la enfermedad, incluye la mejora de la velocidad de marcha, tono muscular de las extremidades inferiores, fuerza muscular de las extremidades inferiores o espasticidad. Como se refiere en la solicitud presente, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para reducir el dolor o la espasticidad asociados con el trastorno neurológico que se trata o una cantidad suficiente para dar lugar a la mejora de la función sexual, vejiga o de los intestinos en pacientes que tienen un trastorno neurológico que deteriora la conducción nerviosa que dificulta las funciones normales sexuales, de la vejiga o de los intestinos.

"Tratamiento" se refiere a la administración de la medicina o a la realización de procedimientos médicos con respecto a un paciente, tanto para profilaxis (prevención), como para curar la enfermedad o trastorno cuando el paciente los sufre, o mejorar el estado clínico del paciente, incluyendo una disminución de la duración de la enfermedad o la gravedad de la enfermedad, o una mejora subjetiva en la calidad de vida del paciente o una supervivencia prolongada del paciente.

Además, los compuestos de la invención presente pueden existir en forma no solvatada, así como en forma solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y semejantes. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los efectos de la presente invención.

En una realización la invención es una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende una aminopiridina dispersada en una matriz de liberación sostenida como un polímero de tasa controlada. La composición de la invención presente es capaz de proporcionar, después de la administración a un paciente, un perfil de liberación de la aminopiridina que se extiende durante al menos 6 horas, preferiblemente al menos unas 12 horas y más preferentemente al menos 24 horas o más. La concentración de la aminopiridina en la composición es una cantidad terapéuticamente eficaz y preferiblemente la aminopiridina está dispersa uniformemente a lo largo de la matriz de liberación. Una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad del compuesto de aminopiridina, que cuando se administra a un paciente o sujeto mejora algún síntoma de la esclerosis múltiple.

Cuando las composiciones de la invención presente se administran a un paciente, la concentración de la aminopiridina en el plasma del paciente con el tiempo (perfil de liberación) puede extenderse durante un período de al menos 6 horas, preferiblemente durante al menos 8 horas, y más preferentemente durante 12 horas. Las composiciones pueden proporcionar en dosis única una concentración plasmática máxima media de aminopiridina en el paciente de desde 15 a 180 ng/ml; una  $T_{max}$  media de aproximadamente 1 a alrededor de 6 horas, más preferentemente 2 a 5,2 horas, después de la administración de la composición al paciente.

En una realización, la aminopiridina se administra a un paciente a una dosis y durante un período suficiente para permitir que dicho paciente pueda tolerar dicha dosis sin mostrar efectos adversos y después se aumenta la dosis a intervalos seleccionados de tiempo hasta que se alcance una dosis terapéutica. En una realización, el medicamento se administra a un paciente en una dosis y por un período suficiente para permitir que dicho paciente tolere dicha dosis sin mostrar ningún efecto adverso y después se aumenta la dosis de aminopiridina a intervalos seleccionados de tiempo hasta que se alcance una dosis terapéutica. Por ejemplo, en el comienzo del tratamiento la aminopiridina es preferentemente administrada en una dosis de menos de 15 mg/día hasta que se alcanza un estado tolerable. Adecuadamente cuando dicho estado tolerable se alcance, la dosis administrada puede aumentarse con cantidades de al menos 5-15 mg/día hasta que dicha dosis terapéutica se alcance.

Preferentemente, la aminopiridina se administra en dosis de 10-15 mg dos veces al día (20-30 mg/día) dependiendo de la condición o síntomas que se tratan. La composición puede administrarse en dosis del fármaco de forma que la concentración de la aminopiridina en el paciente esté alrededor de la mínima concentración terapéuticamente eficaz para mejorar la esclerosis múltiple, que aún es relativamente baja en comparación con la máxima concentración para mejorar los períodos de descanso para el paciente durante el día o la noche, dependiendo de resultados deseados o programación de dosis. Preferentemente la composición es el tratamiento para el tratamiento de la esclerosis múltiple que comprende la etapa de administrar a un paciente una composición de la presente invención.

Las formulaciones y composiciones de la invención presente exhiben un perfil de liberación deseado, específico que maximiza el efecto terapéutico mientras que minimiza los efectos adversos secundarios. El perfil de liberación deseado puede describirse en términos de la concentración plasmática máxima del fármaco o agente activo ( $C_{max}$ ) y

la concentración en plasma del fármaco o agente activo en un intervalo específico de dosificación ( $C_T$ ). Una relación de  $C_{max}$  a  $C_T$  ( $C_{max} : C_T$ ) puede calcularse a partir de  $C_{max}$  y  $C_T$  observadas. Un intervalo de dosificación ( $\Gamma$ ) es el tiempo desde la última administración del fármaco o agente activo. En la presente solicitud, el intervalo de dosificación ( $\Gamma$ ) es de doce (12) horas, por lo tanto,  $C_T$  es la concentración del fármaco o agente activo en doce (12) horas desde la última administración.

Además, las formulaciones y composiciones de la presente invención exhiben un perfil de liberación deseado que puede describirse en términos de concentración plasmática máxima del fármaco o el agente activo en estado de equilibrio ( $C_{maxss}$ ) y la concentración plasmática mínima del fármaco o agente activo en estado de equilibrio ( $C_{minss}$ ). El estado de equilibrio se observa cuando la velocidad de administración (absorción) es igual a la velocidad de eliminación del fármaco o el agente activo. Una relación de  $C_{maxss}$  a  $C_{minss}$  ( $C_{maxss} : C_{minss}$ ) se puede calcular de la  $C_{maxss}$  y  $C_{minss}$  observadas. Además, las formulaciones y composiciones de la presente invención exhiben un perfil deseado de liberación que puede describirse en términos de concentración plasmática máxima media del fármaco o el agente activo en el estado de equilibrio ( $C_{avss}$ ).

Otra realización es un comprimido de liberación sostenida compuesto de una matriz de liberación sostenida y una aminopiridina, dicho comprimido exhibe un perfil de liberación tal como para obtener una relación  $C_{max} : C_T$  en vivo de 1,0 a 3,5 y más preferentemente una relación de  $C_{max} : C_T$  de aproximadamente 1,5 a unos 3,0. En otra realización preferida, la relación  $C_{max} : C_T$  es de 2,0 a 3,0. La aminopiridina puede incluir 4-aminopiridina. La matriz de liberación sostenida puede incluir, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa u otras matrices de control de velocidad que sean adecuadas para el control de la velocidad de liberación de la aminopiridina para su uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Otra realización es un comprimido de liberación sostenida compuesto de una matriz de liberación sostenida y una aminopiridina, dicho comprimido exhibe un perfil de liberación tal como para obtener una relación  $C_{max} : C_T$  en vivo de 1,0 a 3,5 y una  $C_{avss}$  de 15 ng/ml a 35 ng/ml y más preferentemente una relación  $C_{max} : C_T$  de 1,5 a 3,0. En otra realización preferida, la relación  $C_{max} : C_T$  es 2,0 a 3,0.

Un aspecto adicional es una composición de liberación sostenida que comprende una matriz de liberación sostenida y una aminopiridina, en donde dicha composición proporciona un  $C_{avss}$  de 15 a 35 ng/ml. En otro aspecto, se proporciona un comprimido de liberación sostenida que comprende una matriz de liberación sostenida y una aminopiridina, dicho comprimido exhibe una  $C_{maxss}$  de 20 ng/ml a 35 ng/ml. Las características farmacocinéticas de las composiciones de liberación sostenida de aminopiridina y los métodos para tratar varios trastornos neurológicos se describen en la solicitud en tramitación con la presente PCT/US2004/008101 titulada "Stable Formulations of Aminopyridines and Uses Thereof" presentada el 17 de Abril de 2004 y la solicitud del documento de patente de los estados Unidos N° 11/010.828 titulado "Sustained Release Aminopyridine Composition" presentada el 13 de Diciembre de 2004.

La cantidad de la aminopiridina de calidad farmacéuticamente aceptable sal, solvatada o profármaco de la misma incluida en la composición farmacéutica de la invención presente variará, dependiendo de una variedad de factores, que incluyen, por ejemplo, el bloqueador de canales de potasio específico utilizado, la concentración de dosis deseada, el tipo y la cantidad de matriz de polímero de liberación controlada utilizada y la presencia, tipos y cantidades de materiales adicionales incluidos en la composición. Preferiblemente, comprende la aminopiridina de 0,1 a 13% peso/peso, más preferiblemente de 0,5 a 6,25% peso/peso. En una realización más preferida de la invención presente, la aminopiridina está presente desde 0,5 a 4,75% peso/peso de la composición farmacéutica. En consecuencia, un porcentaje de peso menor de 4,75% es deseado. La cantidad de aminopiridina, o un derivado de la misma, en la formulación varían dependiendo de la dosis deseada para la administración eficaz del medicamento, el peso molecular y la actividad del compuesto. La cantidad real del fármaco usado puede depender de la edad del paciente, peso, sexo, condición médica, enfermedad o cualquier otro criterio médico. La cantidad de fármaco real se determina según el uso médico pretendido por métodos conocidos en la técnica. La dosis farmacéutica formulada según la invención puede administrarse una o más veces al día, preferiblemente dos o menos veces al día según lo determinado por el médico.

Formulaciones adecuadas y métodos de fabricación se describen además en el documento de patente PCT/US2004/1008101 titulado "Stable Formulation of Aminopyridines and Uses Thereof" solicitud presentada en tramitación con la presente el 17 de abril de 2004 y en la solicitud del documento de patente de los Estados Unidos No. 11/010.828 titulado "Sustained Release Aminopyridine Composition" presentado el 13 de diciembre, 2004.

La formulación de aminopiridina en matriz de liberación preferentemente es fabricada en comprimidos, cápsulas o gránulos de uso oral. La tasa de liberación de aminopiridina de los comprimidos puede estar controlada por el mecanismo de erosión de la matriz de liberación de la que la aminopiridina es liberada. En general para producir un comprimido a escala industrial, el fármaco y el polímero se granulan solos o en combinación. Preferentemente la liberación de la aminopiridina de la matriz de la composición farmacéutica es relativamente lineal en el tiempo. Preferentemente la matriz proporciona un perfil de liberación que da una concentración terapéuticamente eficaz de la aminopiridina en el plasma del paciente que permite la dosificación de una vez al día o dos veces al día. Preferentemente la formulación de aminopiridina de liberación sostenida para la administración oral para los pacientes incluye de 0,0001 moles a 0,0013 moles de aminopiridina que proporciona una concentración plasmática máxima media de aminopiridina de 15 a 180 ng/ml, una  $T_{max}$  media de 2 a 5 horas después de la administración y

una concentración mínima media en plasma de 10 a 60 ng/ml en 8-24 horas después de la administración.

Las formulaciones de la invención son preparadas por procedimientos conocidos en la técnica, tal como por ejemplo, por el método seco o húmedo. El método seleccionado para fabricación afecta a las características de liberación del comprimido terminado. En un método por ejemplo, el comprimido es preparado por granulación húmeda en presencia de agua o una solución acuosa del polímero hidrófilo o utilizando otro aglutinante como un fluido de granulación. Otra alternativa tal como disolventes orgánicos, tales como alcohol isopropílico, etanol y similares, pueden utilizarse con o sin agua. El fármaco y el polímero pueden ser granulados solos o en combinación. Otro método de preparación del comprimido que puede utilizarse requiere el uso de una dispersión de fármaco-polímero en disolventes orgánicos en la presencia o ausencia de agua. Cuando la aminopiridina o sus derivados tienen muy poca solubilidad en el agua puede ser ventajoso reducir el tamaño de partícula, por ejemplo, moliendo como polvo fino y de este modo controlar la cinética de liberación del fármaco y mejorar su solubilidad.

La dureza de los comprimidos de la invención presente puede variar, dependiendo de una variedad de factores, que incluyen, por ejemplo, las cantidades relativas y tipos específicos de los ingredientes utilizados, el equipo de compresión utilizado y los parámetros de procesamiento seleccionados. La presión que se utiliza para preparar los comprimidos puede influir en el perfil de liberación de la aminopiridina en el paciente. La presión que se utiliza para preparar los comprimidos de la invención presente puede variar dependiendo de su área de superficie y la cantidad y tamaño de partículas de aminopiridina, aditivos, excipientes o aglutinantes incluidos en el comprimido. El grado de hidratación y solvatación de los componentes en la composición también será importante para determinar la dureza de los comprimidos. Preferentemente los comprimidos formados tienen una dureza en el intervalo de 80-400 N, y más preferiblemente de 150 a 300 N.

Los efectos de diversas matrices, concentraciones de aminopiridina, así como de diversos excipientes y aditivos de la composición en la concentración del bloqueador de los canales en la velocidad de disolución pueden ser monitorizados por ejemplo utilizando un aparato de disolución de tipo H según la Phamacopoeia XXII de los Estados Unidos, o el aparato II de USP (método de Paddle). Las evaluaciones clínicas pueden utilizarse para estudiar los efectos en los niveles de plasma de varias matrices de liberación, las concentraciones de aminopiridina, así como diversos excipientes y aditivos. Las concentraciones de aminopiridina del plasma pueden utilizarse para calcular los datos farmacocinéticos (perfiles de liberación) incluyendo las velocidades de absorción y eliminación aparentes, área bajo la curva (AUC), concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ), el tiempo para la concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ), semivida de absorción ( $T_{1/2}$  (abs)) y semivida de eliminación ( $T_{1/2}$  (elim)). Los efectos farmacodinámicos pueden determinarse basados en las pruebas de respuesta, tales como la mejora en la fuerza del músculo o la reducción en la espasticidad para los pacientes con esclerosis múltiple o daño de la médula espinal u otras pruebas como serán conocidas por los expertos en la técnica. La concentración de la aminopiridina en el plasma sanguíneo o en el fluido cerebroespinal puede ser monitorizada por los métodos de ensayo de cromatografía líquida/MS/MS.

La administración del fármaco de la invención puede utilizar cualquier forma unitaria de dosificación adecuada. Ejemplos específicos del sistema de administración de la invención son comprimidos, comprimidos que se disgregan en gránulos, cápsulas, microcápsulas de liberación sostenida, esferoides, o cualquiera de otros medios que permitan la administración oral. Estas formas pueden opcionalmente ser recubiertas con un recubrimiento farmacéuticamente aceptable que permite que el comprimido o cápsula se disgregue en varias partes del sistema digestivo. Por ejemplo un comprimido puede tener un recubrimiento entérico que previene que se disuelva hasta que alcance los alrededores más básicos del intestino delgado.

La dispersión de la aminopiridina a través de la matriz de liberación imparte mejor estabilidad a las formulaciones de dosificación. Esta mejor estabilidad se alcanza sin pérdida del perfil deseado de liberación sostenida. Preferiblemente el perfil de liberación que puede medirse por la tasa de disolución es lineal o aproximadamente lineal, preferiblemente el perfil de liberación se mide por la concentración de la aminopiridina en el plasma en el paciente y es tal que permite la dosificación dos veces al día (BID).

La composición farmacéutica de la invención presente puede incluir también agentes auxiliares o excipientes, por ejemplo, lubricantes, agentes de disolución, tensioactivos, diluyentes, aglutinantes que incluyen aglutinantes de bajo punto de fusión, disgregantes, agentes solubilizantes y/o lubricantes como se describe en el documento de patente PCT/US2004/008101 titulado "Stable Formulation of Aminopyridines and Uses Thereof" en solicitud con la presente, presentada el 18 de April de 2004 y la solicitud de documento de patente de los Estados Unidos U.S. N° 11/010,828 titulado "Sustained Release Amiopyridine Composition" presentada el 13 de Diciembre de 2004.

El ingrediente activo de la invención presente puede ser mezclado con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el ingrediente activo y en cantidades adecuadas para su uso en los métodos terapéuticos descritos en este documento. Varios excipientes pueden ser homogéneamente mezclados con las aminopiridinas de la invención presente como será conocido por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, las aminopiridinas puede ser mezcladas o combinadas con excipientes tales como, pero no limitados a, la celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, lactosa, almidón, sorbitol, ciclodextrina y combinaciones de éstos.

Para mejorar aún más la estabilidad de la aminopiridina en la composición de liberación sostenida, puede incluirse un compuesto antioxidante. Antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo: metabisulfito de sodio; tocoferoles tales como ésteres de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$ -tocoferol y acetato de  $\alpha$ -tocoferol; ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; palmitato de ascorbilo; galatos de alquilo tal como galato de propilo, Tenox PG, Tenox s-1; sulfitos o una

sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; BHA; BHT; y monotioglicerol.

En otra realización, la composición farmacéutica de la invención presente comprende una matriz polimérica de velocidad controlada que consta de una matriz de hidrogel. Por ejemplo, se puede comprimir una aminopiridina en una formulación de dosificación que contiene un polímero de control de velocidad, como HPMC, o mezcla de polímeros que, cuando está mojado, se hincha para formar una hidrogel. La tasa de liberación de la aminopiridina de esta formulación de dosificación es sostenida tanto por la difusión de la masa del comprimido hinchada como por la erosión de la superficie del comprimido con el tiempo. La tasa de liberación de la aminopiridina puede ser sostenida tanto por la cantidad de polímero del comprimido como por las viscosidades inherentes del polímero usado

Según una realización de la invención, se proporciona una formulación de dosificación oral, estable de liberación sostenida que incluye una cantidad eficaz de una aminopiridina dispersa en una matriz de liberación y que, después de la administración a un paciente o como parte de un régimen de terapia, proporciona un perfil de liberación (de concentraciones en plasma sanguíneo terapéuticamente eficaces de la aminopiridina) que se extiende durante un período de al menos 6 horas, preferentemente al menos 12 horas. En otra realización, la forma de dosificación oral estable, de liberación controlada proporciona, después de la administración a un paciente, una concentración en plasma terapéuticamente eficaz de la aminopiridina durante un período de al menos 6 horas, preferentemente al menos 12 horas y más preferentemente al menos 24 horas.

La formulación de dosificación puede asumir cualquier forma capaz de administrar oralmente a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una aminopiridina dispersa en un polímero de velocidad controlada. Preferiblemente, la formulación de dosificación comprende una comprimido monolítico.

El peso del comprimido también variará con arreglo, entre otras cosas, a la dosis de aminopiridina, el tipo y cantidad de polímero de velocidad controlada usado y la presencia, tipos y cantidades de materiales adicionales. Asumiendo las dosis de 4-aminopiridina de 2 mg a 120 mg; los pesos de los comprimidos pueden variar desde 50 mg a 1200 mg por comprimido y preferentemente de 250 a 500 mg y más preferentemente 400 mg.

La formulación de dosificación de la invención presente puede incluir también uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como se mencionó anteriormente. En realizaciones preferidas, la formulación de dosificación comprenderá diluyentes y un lubricante en adición a la dosis unitaria de aminopiridina y el polímero de control de la velocidad. El diluyente particularmente preferido es la celulosa microcristalina vendido con el nombre de Avicel PH101, y un lubricante especialmente preferido es el estearato de magnesio. Cuando se utilizan estos materiales, el estearato de magnesio preferiblemente comprende de 0,2 a 0,75% peso/peso de la formulación de la dosificación y la celulosa microcristalina junto con el polímero de control de velocidad y la aminopiridina comprende el resto de la formulación. Por ejemplo, en una formulación del comprimido que incluyera una aminopiridina x% p/p, un polímero de control de velocidad y% p/p, y celulosa microcristalina z%, la cantidad de estearato de magnesio sería  $(100 - (x + y + z))$  donde  $0,2\% \leq (100 - (x + y + z)) \leq 0,75\%$  p/p. Como es conocido por aquellos versados en la técnica, la cantidad de un aditivo como el estearato de magnesio puede variar según el tipo de velocidad de cizalla utilizada para realizar la mezcla y la cantidad de dicho aditivo puede cambiarse sin limitación para obtener un nivel satisfactorio de tasa de disolución o concentración plasmática de la aminopiridina.

Como se usa en este documento, el término "liberación sostenida" en lo que se refiere a las composiciones de aminopiridina incluye la liberación de la aminopiridina de la formulación de dosificación a una velocidad sostenida tal que se mantenga una concentración en sangre terapéuticamente beneficiosa por debajo de los niveles tóxicos de la aminopiridina durante un período de al menos alrededor de 12 horas, preferiblemente alrededor de 24 horas o más. Preferentemente, la cantidad de aminopiridina en las formulaciones de dosificación oral de acuerdo con las realizaciones de la invención presente establece una concentración plasmática terapéuticamente útil por medio de la administración BID de la composición farmacéutica.

Si así se desea, las formulaciones de dosificación de esta invención pueden ser recubiertas de una capa de polímero de liberación sostenida para proporcionar propiedades adicionales de liberación sostenida. Polímeros adecuados que pueden utilizarse para formar esta capa de liberación sostenida incluyen, por ejemplo, las matrices de liberación enumeradas anteriormente. Si así se desea, las formulaciones de dosificación de la invención pueden proporcionarse también con una película protectora de la luz y/o cosmética, por ejemplo, formadores de película, pigmentos, agentes antiadhesivos y abrillantadores. Dichos formadores de película pueden consistir de componentes de rápida disolución, tal como hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad, por ejemplo, Methocel E5 o D14 o Pharmacoat 606 (Shin-Etsu). El recubrimiento de película también puede contener excipientes o recubrimientos entéricos comunes a los procedimientos de recubrimiento de película, tales como, por ejemplo, pigmentos protectores de la luz, por ejemplo, óxido de hierro, o dióxido de titanio, agentes antiadhesivos, por ejemplo, talco y también plastificantes adecuados, tales como, por ejemplo, PEG 400, PEG 6000, ftalato de dietilo o citrato de trietilo.

Las composiciones de la invención presente pueden utilizarse para el tratamiento de la esclerosis múltiple por administración oral. Preferiblemente, la administración es de dos dosis diarias de una cantidad terapéuticamente eficaz de una aminopiridina, incluso más preferentemente, 4-AP dispersada en HPMC. La administración también puede incluir programar la administración de dosis del fármaco de manera que la concentración de la aminopiridina en el paciente esté a alrededor de la concentración mínima terapéuticamente eficaz para mejorar la condición neurológica, aunque sea relativamente baja en comparación con la máxima concentración para minimizar los efectos



secundarios. Las composiciones pueden administrarse a un paciente en una dosis y durante un período suficiente para permitir que dicho paciente tolere dicha dosis sin mostrar efectos adversos y después aumentar la dosis de dicho agente activo en los comprimidos a intervalos seleccionados de tiempo hasta que se logre una dosis terapéutica para el paciente. Por ejemplo, al comienzo del tratamiento, el agente activo se administra preferentemente a una dosis inferior a 15 mg por día hasta que se alcance un estado tolerable. Entonces puede aumentarse la dosis administrada en cantidades de al menos 5-10 mg/día hasta que se alcance una dosis terapéutica, preferentemente menor de 30mg/día.

Las composiciones de la invención presente donde el bloqueador de canales de potasio es un agente activo de mono o di aminopiridina son especialmente adecuadas para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurológica que se caracterice por la desmielinización del sistema nervioso central, más especialmente la esclerosis múltiple.

En una realización de la invención presente, se proporciona un método de tratamiento de la esclerosis múltiple. Las composiciones de la invención presente que contengan una cantidad terapéuticamente eficaz de agente activo de mono o di aminopiridina pueden ser administradas a un paciente con necesidad de las mismas. En particular, las composiciones de liberación sostenida que comprenden al menos 5 miligramos de una aminopiridina, preferiblemente 4-aminopiridina, pueden administrarse al menos una vez al día. En una realización preferida, una composición de liberación sostenida que contiene de 10 a 15 mg de 4-aminopiridina es administrada dos veces al día. El tratamiento de la esclerosis múltiple incluye aumentar la velocidad de marcha, mejorar la fuerza muscular de las extremidades inferiores o mejorar el tono muscular de las extremidades inferiores. La composición de aminopiridina de liberación sostenida es preferentemente administrada dos veces al día. En ciertas realizaciones, la composición puede administrarse cada 12 horas.

En una realización la composición aumenta la velocidad de marcha de los pacientes con esclerosis múltiple, en donde se administra al menos 5 miligramos de una composición de liberación sostenida de aminopiridina, preferentemente al menos de 10 a 15 miligramos de una composición de liberación sostenida de aminopiridina.

En una realización adicional la composición aumenta el tono muscular o la fuerza muscular de los pacientes con esclerosis múltiple, en donde se administra al menos 5 miligramos de una composición de liberación sostenida de aminopiridina, preferentemente al menos de 10 a 15 miligramos de una composición de liberación sostenida de aminopiridina

La fampridina es una terapia potencial para MS con un mecanismo de acción único. A concentraciones de 1-2  $\mu$ M o menores, la fampridina parece ser un bloqueador específico de canales de potasio neuronales, dependientes del voltaje, que afectan a la conducción de los axones desmielinizados. Se ha demostrado que la fampridina restaura la conducción del potencial de acción en fibras nerviosas dañadas, poco mielinizadas, y puede también directamente mejorar la transmisión sináptica. En ensayos clínicos anteriores, el tratamiento con fampridina ha sido asociado con una variedad de beneficios neurológicos en personas con MS incluyendo un caminar más rápido y mayor fuerza, medidos por evaluaciones neurológicas estándares.

Los médicos que prescriben regularmente fampridina compuesta para MS han informado de que sólo una parte de sus pacientes parece responder con beneficios clínicos claros, y que, a su juicio, esta proporción puede ser de alrededor de un tercio. Esta capacidad de respuesta puede estar relacionada con el mecanismo de acción propuesto, que es la restauración de la conducción de axones desmielinizados mediante el bloqueo de los canales de potasio dependientes de voltaje. Sólo se esperaría que una proporción de pacientes de esclerosis múltiple posean axones de relevancia funcional apropiada que sean susceptibles a los efectos de estos fármacos, dada la patología muy variable de la enfermedad. Actualmente, hay insuficiente comprensión de la enfermedad para permitir la selección preventiva de pacientes potencialmente sensibles. Sin embargo, la existencia de un subconjunto de pacientes que responden consistentemente al fármaco puede apoyarse en observaciones cuantitativas en nuestros propios estudios clínicos que se examinan a continuación.

Antes del tratamiento, los pacientes de estos dos ensayos mostraban promedios de velocidades de marcha con la medida de TW25 de aproximadamente 2 pies por segundo (pies/seg). Esto es un déficit significativo, puesto que la velocidad de marcha prevista para un individuo no enfermo es de 5-6 pies/seg. Los pacientes de MS-F202 fueron seleccionados en cuanto a la velocidad de marcha con la medida de TW25 con una criba de 8-60, que equivale a un rango de velocidad de 0,42 – 3,1 pies/seg. La variabilidad en el estado funcional es una característica inherente de MS, y esto puede verse en la medición repetida de la velocidad de marcha a lo largo de semanas o meses. En cualquiera de las tres visitas durante el período de tratamiento estable, 15-20% de los pacientes tratados con placebo mostró una mejora >20% de la velocidad de marcha de línea de base, un umbral elegido como uno que indica un cambio verdadero en velocidad de marcha sobre las fluctuaciones de fondo. Una mayor proporción de los pacientes tratados con fampridina-SR mostró tales mejoras, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa, dado el tamaño de la muestra y la tasa de respuesta del grupo placebo.

Dadas las a menudo grandes variaciones en función experimentadas por los pacientes con esclerosis múltiple, es difícil para el paciente o para un observador capacitado separar una mejoría relacionada con el tratamiento de una mejoría relacionada con la enfermedad sin el elemento de consistencia con el tiempo. La consistencia del beneficio por lo tanto podría esperarse que fuera una medida más selectiva del verdadero efecto del tratamiento que la magnitud del cambio. Basado en esta lógica, se examinaron las respuestas de pacientes individuales en el ensayo

MS-F202 en cuanto al grado en que su velocidad de marcha mostró una mejoría durante el período de tratamiento de doble ciego y regresó hacia valores de antes del tratamiento después de que se discontinuara el fármaco, en el seguimiento. Este examen de paciente por paciente proporcionó un subgrupo de pacientes cuyo patrón de velocidad de marcha con el tiempo parecía ser consistente con una respuesta al fármaco. Esto llevó al análisis que se ilustra en la figura 1. Este compara el grupo placebo y los grupos tratados con fampridina-SR con respecto al número de visitas durante el período de tratamiento de doble ciego en que la velocidad de marcha en la TW25 fue más rápida que la velocidad máxima de todas las cinco visitas sin tratamiento (cuatro visitas antes de la aleatorización y una visita de seguimiento después del período de tratamiento con el fármaco).

El grupo tratado con placebo mostró una pauta clara de disminución exponencial en el número de pacientes con mayor número de visitas "positivas". Esto es lo que se esperaría de un proceso aleatorio de variabilidad. En contraste, el patrón de respuesta de los grupos tratados con fampridina-SR fuertemente divergió de esta distribución; un número mucho mayor de pacientes tratados con fampridina-SR mostraron tres o cuatro visitas con mayor velocidad de marcha que la velocidad máxima de todas las cinco visitas sin tratamiento y menos de la mitad de la proporción prevista no tuvo ninguna visita con velocidad más alta. Estos resultados indican que hubo una subpoblación de pacientes en los grupos tratados con fampridina-SR que experimentó un aumento consistente en la velocidad de marcha relacionado con el tratamiento.

Este análisis sugiere que un criterio relativamente muy selectivo para un probable respondedor al tratamiento sería: un paciente con una velocidad de marcha más rápida en al menos tres (es decir, tres o cuatro) de las cuatro visitas durante el período de tratamiento de doble ciego en comparación con el valor máximo de todas las cinco visitas sin tratamiento. Las cuatro visitas antes del inicio del tratamiento de doble ciego proporcionan una base inicial para medir la consistencia de la respuesta durante las cuatro visitas de tratamiento. Se encontró valuable la inclusión de la visita de seguimiento como un componente adicional de la comparación principalmente para excluir a aquellos pacientes que no mostraron la pérdida prevista de mejoría después de abandonar el fármaco. Estos son probablemente pacientes que mejoraron en sus síntomas de MS por casualidad alrededor del momento del inicio del tratamiento, pero cuya mejora no reversionó cuando abandonaron el fármaco porque no estaba realmente relacionada con el fármaco. Por lo tanto, incorporando la visita de seguimiento como parte del criterio puede ayudar a excluir falsos positivos, si la velocidad de marcha en la TW25 sigue siendo alta en el seguimiento.

Como se describe en el ejemplo 5, a continuación, este criterio de respondedores fue cumplido por el 8,5%, 35,3%, 36,0% y 38,6% de los sujetos en los grupo de tratamiento de placebo, 10 mg, 15 mg y 20 mg BID, respectivamente, mostrando una diferencia muy significativa y consistente entre el grupo de tratamiento con placebo y los grupos de tratamiento con fármaco. Dado que hubo poca diferencia en la capacidad de respuesta entre las tres dosis examinadas, se realizaron análisis más detallados comparando los grupos combinados de pacientes tratados con fampridina frente al grupo tratado con placebo. Los resultados completos de estos análisis del estudio se describen en las secciones siguientes. Estos muestran que el grupo identificado como respondedores experimentó un promedio de aumento >25% de velocidad de marcha durante el período de tratamiento y que este incremento no disminuyó en el período de tratamiento. El grupo de respondedores también mostró un aumento en la puntuación de impresión global del paciente y una mejora en la puntuación en el MSWS-12.

Características adicionales y realizaciones de la invención presente se ilustran en los ejemplos siguientes no limitativos.

40 EJEMPLO I

Este ejemplo ilustra la preparación de composiciones de la invención presente y su liberación de una aminopiridina. Se fabricaron comprimidos de conformidad con la presente invención con dosis de 5 mg, 7,5 mg y 12,5 mg respectivamente en escala de 5 kg. Las cantidades de los materiales se indican en la tabla 1.

TABLA 1

	% p/p	% p/p	% p/p
4-AP molido (malla # 50)	1,25	1,875	3,125
Methocel K100LV	60	60	60
AvicelPH101	38,15	37,525	36,275
Estearato de magnesio	0,2	0,2	0,2
Aerosil 200	0,4	0,4	0,4
Equipo de formación de comprimidos	Horn Noak equipado con herramientas de óvalo de 13 x 8 mm velocidad de prensado 42.000 comprimidos / hr		
Intervalo de peso de los comprimidos (mg)	386-404 (96,5-101,0%)	388-410 (97,0-102,5%)	388-406 (97,0-101,5%)

Intervalo de dureza de los comprimidos (N)	200-262	179-292	150-268
Potencia de los comprimidos-mg/comp. (%LC)	97,1	99,1	100,2
Promedio de CU (mg/comp.)/%CV	5,0 mg/1,0%	7,4 mg/0,7%	12,4 mg/1,1%
CU de muestras específicas (mg/comp.)/%CV	5,0 mg/1,2%	7,5 mg/1,8%	12,3 mg/1,1%
Disolución (%/hr)	Promedio (DE)	Promedio (DE)	Promedio (DE)
1	28,9 1,1	29,2 1,8	25,9 1,1
2	42,7 1,8	42,1 1,6	40,2 2,5
3	52,8 1,4	53,0 1,0	49,8 2,1
4	61,4 2,2	61,8 1,5	60,1 2,4
6	75,7 3,1	75,2 1,6	74,8 2,7
10	95,5 3,3	98,7 1,4	93,2 0,9

5 Antes de la mezcla, 4-AP fue molido a través de una malla # 50 mediante un pulverizador Fitzmill®. Los materiales fueron añadidos en un recipiente de Gral 25 en el siguiente orden: mitad Methocel KI90LV, Avicel PH101, Aerosil 200, 4-AP molido y el resto de Methocel K100LV. La mezcla se mezcló durante 15 minutos a 175 rpm, entonces se agregó el estearato de magnesio y se mezcló de nuevo durante 5 minutos a 100 rpm. Se tomaron muestras de las posiciones de la parte superior e inferior para el análisis de la potencia de la mezcla. Se realizaron controles de peso y dureza cada 15 minutos por el maestro de verificación E3049. Se tomaron muestras específicas de comprimidos durante el proceso de compresión para evaluar la uniformidad de contenido entre los lotes.

#### EJEMPLO 2

10 Este ejemplo ilustra que el perfil farmacocinético de fampridina en las composiciones de la invención presente es alterado por su administración en una matriz de comprimido de liberación sostenida comparado con las formulaciones de liberación inmediata y de liberación controlada.

15 Hay un retraso en la absorción que se manifiesta por una concentración de pico más baja, sin ningún efecto sobre el grado de absorción. Cuando se administra en una dosis única de 12,5 mg, la concentración máxima es aproximadamente dos tercios inferior en comparación con los valores pico tras la administración de la formulación de IR; el tiempo para llegar a los niveles máximos plasmáticos se retrasó en unas 2 horas. Como en la formulación de IR, los alimentos retrasan la absorción de fampridina-SR. La absorción de fampridina fue aproximadamente un 50% más lenta después de la ingestión de una comida grasosa, aunque debido a la horizontalidad de la curva de absorción, este valor puede ser exagerado. El grado de absorción no fue diferente, ya que los valores de C<sub>max</sub> y AUC fueron comparables como se resume en la tabla 2.

20 Tabla 2. Valores de los parámetros farmacocinéticos (media ± DE) en estudios utilizando formulaciones de fampridina SR, CR e IR: estudios de dosis única en voluntarios sanos varones adultos

Nº estudio	Dosis (mg)	Alimentados/en ayunas	C <sub>MAX</sub> (ng/ml)	T <sub>MAX</sub> (horas)	AUC (0-∞)(ng hr/ml)
0494006 (N=12)	12,5 SR (PD12265)	Alimentados	28,7 ± 4,3	5,3 ± 0,8	257,0 ± 62,7
		en ayunas	25,6 ± 3,8	2,8 ± 1,3	269,9 ± 44,4
	12,5 IR (PD12266)	en ayunas	79,3 ± 16,3	0,9 ± 0,4	294,2 ± 55,6
1194002 (N=12)	12,5 SR (PD12907)	en ayunas	28,5 ± 4,3	2,9 ± 2,4	285,9 ± 37,8
	12,5 CR (4n806)	en ayunas	37,7 ± 9,9	3,6 ± 0,9	300,0 ± 53,6
	12,5 IR (PS644)	en ayunas	83,5 ± 23,5	0,79 ± 0,3	274,0 ± 59,2

## EJEMPLO 3

Este ejemplo detalla las propiedades farmacocinéticas de fampridina-SR con comprimidos de la invención presente administrados a los pacientes con esclerosis múltiple. Se analizaron muestras de plasma para fampridina mediante un ensayo LC/MS/MS validado con una sensibilidad de 2 ng/ml. Los valores de los parámetros farmacocinéticos en un modelo no compartimental se calcularon utilizando metodología estándar.

Este fue un estudio abierto, multicéntrico, de proporcionalidad de dosis de fampridina administrada por vía oral a pacientes con esclerosis múltiple. Se administraron dosis únicas de fampridina con dosis escaladas (5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg) con al menos un intervalo de cuatro días entre la administración de cada dosis del fármaco. Las evaluaciones de seguridad se realizaron durante el período de 24 horas después de la administración de fampridina y se tomaron muestras de sangre para determinar los parámetros farmacocinéticos en los tiempos siguientes: hora 0 (antes de la dosis), horas 1-8 y horas 10, 12, 14, 18 y 24.

Veintitrés sujetos recibieron todos los 4 tratamientos, y un sujeto recibió sólo 3 tratamientos; se analizaron los datos de todos los tratamientos. Se normalizaron los parámetros dependientes de la dosis (por ejemplo, concentración plasmática de pico y áreas bajo la curva) y se normalizaron a una dosis de 10 mg para las comparaciones entre dosis. El tiempo de la concentración plasmática de pico (media y su intervalo de confianza del 95%) fue de 3,75 (3,52, 3,98) horas, la concentración de pico de fampridina en plasma observada (normalizada a una dosis de 10 mg) fue 24,12 (23,8, 26,6) ng/ml, el área-bajo-la curva de concentración - tiempo (normalizada a una dosis de 10 mg) se estimó que fue 254 (238, 270) ng·h/ml, el área-bajo-la curva de concentración - tiempo extrapolada (normalizada a una dosis de 10 mg) fue 284 (266, 302) ng·h/ml, la constante de tasa de fase terminal igualizada fue 0,14 (0,13, 0,15) h<sup>-1</sup>, la semivida terminal fue 5,47 (5,05, 5,89) horas y el aclaramiento dividido por la biodisponibilidad (CL/F) fue igual a 637 (600, 674) ml / min.

El mareo fue el evento adverso más común relacionado con el tratamiento. Otros eventos adversos relacionados con el tratamiento incluyeron ambliopía, astenia, dolor de cabeza y ataxia. No hubo cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio clínico, parámetros de ECG, signos vitales, resultados del examen físico o resultados de examen neurológico notados en el transcurso de este estudio.

Cuando la concentración plasmática de fampridina se normalizó al nivel de dosis de 10,0 mg, no hubo diferencias significativas entre ningún parámetro farmacocinético (AUC, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>) en el intervalo de dosis de 5-20 mg. La fampridina fue bien tolerada en las dosis utilizadas en el estudio. Los valores de los parámetros farmacocinéticos normalizados para la dosis (a una dosis de 10 mg) se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Valores de los parámetros farmacocinéticos normalizados para la dosis (a una dosis de 10 mg) (media ± ESM) tras administración oral única de fampridina-SR a pacientes con esclerosis múltiple.

Dosis (mg)	C <sub>MAX</sub> normal. (ng/ml)	t <sub>MAX</sub> (horas)	AUC normal. (ng hr/ml)	T <sub>1/2</sub> (horas)	CL/F (ml/min)
5 (n=24)	26,2 ± 0,6	3,9 ± 0,2	244,2 ± 9,4	5,8 ± 0,5	619,8 ± 36,2
10 (n=24)	25,2 ± 0,7	3,9 ± 0,3	252,2 ± 7,8	5,6 ± 0,4	641,4 ± 39,1
15 (n=24)	24,6 ± 0,7	3,6 ± 0,3	263,0 ± 7,4	5,5 ± 0,4	632,4 ± 39,0
20 (n=24)	24,6 ± 0,8	3,6 ± 0,3	255,6 ± 6,9	5,1 ± 0,3	653,9 ± 37,1

## EJEMPLO 4

Este ejemplo describe los resultados de un estudio de etiqueta abierta para evaluar la farmacocinética en estado de equilibrio de composiciones de fampridina (4-aminopiridina) de la invención presente administradas por vía oral a pacientes con esclerosis múltiple. Este estudio fue de etiqueta abierta de dosis múltiples de fampridina-SR y pretendía evaluar la farmacocinética en estado de equilibrio en 20 pacientes con MS que previamente habían completado el estudio que se resume en la tabla 4. Se administró fampridina-SR (40 mg/día) como dos dosis de 20 mg, dados como una dosis de mañana y una dosis de noche durante 13 días consecutivos, con una administración única de 20 mg el día 14. Se recogieron muestras de sangre para análisis farmacocinético en los días 1, 7/8 y 14/15 según los siguientes tiempos: inmediatamente anterior a la administración del fármaco (línea de base), cada hora durante las primeras 8 horas y 10, 12 y 24 horas después de la dosis. Se recogieron muestras de sangre adicionales 14, 18 y 20 horas después de la dosis en el día 14, y 30 y 36 horas después de la dosis en el día 15.

Los parámetros farmacocinéticos calculados después de la primera dosis en estos pacientes en este estudio en el día 1 fueron comparables a los determinados cuando participaron en el estudio que se resume en la tabla 4. No se detectó ninguna diferencia significativa en T<sub>max</sub> entre los cuatro promedios (dosis única = 3,76 horas; día 1 = 3,78 horas; día 8 = 3,33 horas; día 15 = 3,25 horas). La C<sub>max</sub> y C<sub>max</sub>/C<sub>ζ</sub> en los días 8 (C<sub>max</sub> = 66,7 ng/ml) y 15 (C<sub>max</sub> = 62,6

ng/ml) fueron significativamente mayores que las del tratamiento de dosis única y la del día 1 ( $C_{max} = 48.6$  ng/ml), lo que refleja la acumulación del fármaco con las dosis múltiples.

5 No hubo ninguna diferencia significativa entre las cuatro ocasiones tanto con respecto a T como a C y no hubo ninguna diferencia en  $C_{max}$ ,  $C_{max}/C_{\zeta}$ , CL/F o  $AUC_{0-\zeta}$  entre los días 8 y 15. Las AUCs adicionales en los días 8 y 15 no difirieron significativamente de las AUC total con tratamiento de dosis única. Asimismo, las estimaciones de CL/F en los días 8 y 15 y de  $\lambda$  y  $T_{1/2}$  en el día 15 no difirieron significativamente con las de la dosis única.

10 El estado de equilibrio se había alcanzado en el día 7/8 como se prueba por la falta de diferencias en  $C_{max}$  o AUC entre los días 7 y 8 y 14/15; no hubo ninguna acumulación inesperada aparente. Asimismo, las estimaciones de CL/F en los días 7 y 8 y 14/15 y de  $T_{1/2}$  en el día 14/15 no difirieron significativamente de los que se observaron cuando se les había administrado una sola dosis. En el último día de dosificación, la  $C_{max}$  media fue 62,6 ng/ml, y se produjo 3,3 horas después de la administración. La  $T_{1/2}$  fue 5,8 horas. Estos valores son similares a los observados en los pacientes con SCI crónica que recibieron dosis similares de esta formulación. Estos resultados están resumidos en la tabla 4.

15 Tabla 4. Valores de los parámetros farmacocinéticos (promedio y 95% IC) después de dosis múltiples por vía oral de fampridina-SR (40 mg/día) a 20 pacientes con MS.

Día	Parámetro				
	$C_{MAX}$ (ng/ml)	$t_{MAX}$ (horas)	AUC <sub>(0-12)</sub> (ng hr/ml)	$t_{1/2}$ (horas)	CL/F (ml/min)
Día 1	48,6 (42,0, 55,3)	3,8 (3,2, 4,3)	NE	NE	NE
Día 7/8	66,7 (57,5, 76,0)	3,3 (2,8, 3,9)	531 (452, 610)	NE	700 (557, 884)
Día 14/15	62,6 (55,7, 69,4)	3,3 (2,6, 3,9)	499 (446, 552)	5,8 (5,0, 6,6)	703 (621,786)

El mareo fue el evento adverso más común relacionado con el tratamiento. Otros eventos adversos relacionados con el tratamiento que ocurrieron incluyen náuseas, ataxia, insomnio y temblores.

20 No hubo ningún cambio clínicamente significativo en valores promedio de laboratorio clínico, signos vitales o resultados del examen físico desde la línea de base a la última visita. No hubo variaciones aparentes clínicamente significativas en intervalos QT corregidos o amplitudes QRS después de la administración de fampridina.

25 La fampridina fue bien tolerada en pacientes con esclerosis múltiple que recibieron dosis (20 mg/dosis) de fampridina dos veces al día durante dos semanas. Se observó un aumento significativo en  $C_{max}$ ,  $C_{max}/C_{\zeta}$ , CL/F o  $AUC_{0-\zeta}$  entre los días 8 y 15 en relación con el día 1 y con el tratamiento de dosis única, reflejando la acumulación de la fampridina con múltiples dosis. Una falta de diferencias significativas en  $C_{max}$ ,  $C_{max}/C_{\zeta}$ , CL/F o  $AUC_{0-\zeta}$  entre los días 8 y 15 sugiere que un estado cercano al equilibrio se alcanza en el día 8. No hubo indicios de cambios significativos en la farmacocinética durante un período de dos semanas de dosis múltiples de fampridina.

#### EJEMPLO 5

30 Este ejemplo proporciona una realización de un método para tratar pacientes con una formulación de liberación sostenida de fampridina y un análisis de la respuesta de la invención presente. Este fue un estudio de fase 2, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de 20 semanas de tratamiento en 206 sujetos diagnosticados con esclerosis múltiple. Este estudio fue diseñado para investigar la seguridad y eficacia de tres dosis de fampridina-SR, 10 mg BID, 15 mg BID y 20 mg BID en pacientes con MS clínicamente definida. El punto final primario de eficacia fue un incremento, respecto a la línea de base, en la velocidad de marcha de la caminata cronometrada de 25 pies. Las medidas de eficacia secundarias incluyeron la prueba manual de músculos de las extremidades inferiores en cuatro grupos de músculos de las extremidades inferiores (flexores de cadera, flexores de la rodilla, extensores de rodilla y dorsiflexores del tobillo); la prueba de la clavija de 9 hoyos y la prueba de adición serial auditiva rítmica (PASAT 3"); la puntuación de Ashworth para la espasticidad; la puntuación de la frecuencia/gravedad de los espasmos; así como las impresiones globales del médico (CGI) y del paciente (SGI), el inventario de calidad de vida de la esclerosis múltiple (MSQLI) y la escala de marcha de MS de 12 elementos (MSWS-12).

40 En la primera visita (visita 0) los pacientes entraron en un periodo ciego de dos semanas de dosis única de placebo con el fin de establecer los niveles iniciales de función. En la visita 2 los pacientes fueron asignados al azar a uno de los cuatro grupos de tratamiento (placebo o fampridina-SR de 10 mg, 15 mg, 20 mg) y comenzaron dos semanas de doble ciego con escalada de dosis en los grupos de tratamiento activo con el fármaco (B, C y D). El grupo A recibió placebo durante el estudio. Los pacientes en el brazo de 10 mg (Grupo B) del estudio tomaron una dosis de 10 mg

aproximadamente cada 12 horas durante ambas semanas de la fase de escalada. Los de 15 mg (Grupo C) y los de 20 mg (Grupo D) tomaron una dosis de 10 mg aproximadamente cada 12 horas durante la primera semana de la fase de escalada y la dosis se aumentó gradualmente hasta 15 mg BID en la segunda semana. Los pacientes recibieron instrucciones para adherirse a un "cada 12 horas" calendario de dosificación. Se aconsejó a cada paciente que tomara la medicación aproximadamente al mismo tiempo cada día durante el estudio; sin embargo, los pacientes estuvieron en diferentes horarios de medicamentos (por ejemplo, 7 y 19; o 9 y 21). Después de dos semanas, los pacientes volvieron a la clínica en la visita 3 para el inicio del período de tratamiento de dosis estable. La primera dosis de la fase de tratamiento de doble ciego a la dosis diana final (BID con placebo para el grupo A, 10 mg BID para el grupo B, 15 mg BID para el grupo C y 20 mg BID para grupo D) fue tomada en la noche siguiente a la visita 4 del estudio. Se evaluó a los pacientes cinco veces durante el período de 12 semanas de tratamiento. Tras la fase de tratamiento de 12 semanas hubo una semana de disminución de la dosis empezando con la visita 9. Durante este período de disminución de la dosis, el grupo B permaneció estable a 10 mg BID y el grupo C fue disminuido a 10 mg BID, mientras que el Grupo D tuvo un cambio en el nivel de dosis durante la semana (15 mg BID durante los primeros tres días y 10 mg BID durante los últimos cuatro días). Al final del período de disminución de la dosis en la visita 10 los pacientes entraron en un período de lavado de dos semanas donde no recibieron ningún medicamento de estudio. La última visita (visita 11) fue fijada dos semanas después del último día de dosificación (final del periodo de disminución de la dosis). Se tomaron muestras de plasma en cada visita de estudio excepto en la visita 0.

La principal medida de eficacia fue una mejoría del promedio de la velocidad de marcha, en relación con el período de línea de base (etapa de placebo), usando la caminata cronometrada de 25 pies de la puntuación compuesta funcional de la esclerosis múltiple (MSFC). Se trata de una medida cuantitativa de la función de las extremidades inferiores. Se dijo a los pacientes que utilizaran cualquier ayuda para la deambulación que utilizaran normalmente y que caminaran lo más rápidamente posible de un extremo al otro de un campo de 25 pies claramente marcado. Otras medidas de eficacia incluyeron la LEMMT, para calcular la fuerza muscular bilateral en cuatro grupos de músculos: flexores de la cadera, flexores de la rodilla, extensores de la rodilla y dorsiflexores del tobillo. La prueba se realizó en la visita de selección al estudio y visitas del estudio 1, 2, 4, 7, 8, 9 y 11. La fuerza de cada grupo muscular fue clasificada en la escala modificada de BMRC: 5 = fuerza muscular normal; 4,5 = movimiento voluntario contra mayor resistencia aplicada por el examinador, pero no normal; 4 = movimiento voluntario contra resistencia moderada aplicada por el examinador; 3,5 = movimiento voluntario contra leve resistencia aplicada por el examinador; 3 = movimiento voluntario contra gravedad pero sin resistencia; 2 = movimiento voluntario presente, pero no puede superar la gravedad; 1 = contracción de los músculos visible o palpable, pero sin movimiento de extremidades; y 0 = ausencia de cualquier contracción voluntaria. Se evaluó la espasticidad en cada paciente mediante la puntuación de Ashworth para la espasticidad. El examen de espasticidad de Ashworth fue realizado y grabado en la visita de selección del estudio y en las visitas 1, 2, 4, 7, 8, 9 y 11 del estudio.

Análisis de la respuesta como se especifica en el protocolo: para complementar el análisis primario, también se realizó un análisis de categórica "respuesta". Se definió una respuesta positiva para cada paciente como una mejora en la velocidad de marcha (cambio por ciento desde la línea de base) de al menos un 20%. Los pacientes que abandonaron el estudio antes del período de dosis estable se consideraron como que no respondieron. Se compararon las proporciones de pacientes que respondieron según el protocolo entre los grupos de tratamiento usando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, controlando por el centro médico.

El análisis post hoc de este estudio sugiere que un criterio relativamente muy selectivo para un paciente con probable respuesta al tratamiento sería un paciente con una velocidad de marcha más rápida en al menos tres visitas durante el período de tratamiento de doble ciego, en comparación con el valor máximo entre un conjunto de cinco visitas sin tratamiento (cuatro antes del tratamiento y otra después de la discontinuación del tratamiento). Las cuatro visitas antes de inicio del tratamiento de doble ciego proporcionan una línea de base inicial para medir la coherencia de la respuesta durante las cuatro visitas de doble ciego del tratamiento. La inclusión de la visita de seguimiento como un componente adicional de la comparación fue útil principalmente para excluir a aquellos pacientes que pudieran ser positivos falsos, es decir, los que no mostraron la pérdida esperada de mejoría después de abandonar el fármaco. Las diferencias de tratamiento en la proporción de estos pacientes con respuesta al tratamiento post hoc se analizaron con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMS), controlando por el centro.

Para validar el significado clínico de la variable paciente con respuesta al tratamiento post hoc, los paciente respondedores al tratamiento (post hoc) fueron comparados con los paciente que no respondieron al tratamiento (post hoc), en las variables subjetivas: (i) cambio en MSWS-12 desde la línea de base al doble ciego; (ii) el SGI en el doble ciego; e (iii) cambio en CGI desde la línea de base al doble ciego; para determinar si los pacientes con velocidad de marcha consistentemente mejorada durante el doble ciego podían percibir mejoría en relación con aquellos pacientes que no tuvieron velocidad de marcha consistentemente mejorada. Para las variables subjetivas, las diferencias entre la clasificación de los paciente en cuanto a respuesta al tratamiento (respondedor o no respondedor) se compararon usando un modelo de ANOVA con efectos para el centro y el estado de la respuesta.

Resultados. Un total de 206 pacientes fueron asignados al azar en el estudio: 47 fueron asignados al placebo, 52 a 10 mg BID de fampridina-SR (10 mg BID), 50 a 15 mg BID de fampridina-SR (15 mg BID) y 57 a 20 mg BID de fampridina-SR (20 mg BID). La disposición de los pacientes se presenta en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5 Resumen de la disposición de los pacientes (toda la población randomizada)

	Grupo de tratamiento: N (%)				
	Placebo	10 mg BID	15 mg BID	20 mg BID	Total
Pacientes randomizados	47	52	50	57	206
Tomaron al menos una dosis) (incluidos en análisis de seguridad)	47 (100%)	52 (100%)	50 (100%)	57 (100%)	206 (100%)
Población ITT	47 (100%)	51 (98,1%)	50 (100%)	57 (100%)	205 (99,5%)
Pacientes discontinuados	2 (4,3%)	2 (3,8%)	1 (2%)	6 (10,5%)	11 (5,3%)

Nota: Los porcentajes se basan en el número de pacientes randomizados.

5 Todos los pacientes randomizados tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio y se incluyeron en la población de seguridad. Un paciente (paciente # 010/07 del grupo de 10 mg BID) fue excluido de la población de ITT (no realizó el seguimiento después de 8 días de placebo). Un total de 11 pacientes abandonaron el estudio.

10 La población consistió en 63,6% mujeres y 36,4% hombres. La mayoría de los pacientes eran caucásicos (92,2%), seguido de negros (4,9%), hispanos (1,5%), los clasificados como 'otros' (1,0%) e isleños de Asia/Pacífico (0,5%). La media de la edad, peso y altura de los pacientes fueron 49,8 años (intervalo: 28-69 años), 74,44 kilogramos (intervalo: 41,4-145,5 kilogramos) y 168,84 centímetros (intervalo: 137,2-200,7 centímetros), respectivamente. La mayoría de los pacientes (52,4%) tenía un tipo de diagnóstico de progresiva secundaria con aproximadamente cantidades iguales de pacientes de remitente recurrente (22,8%) y primaria progresiva (24,8%). La duración media de la enfermedad era de 12,00 años (intervalo: 0,1-37,5 años) mientras que la media de la escala expandida del estado de incapacidad (EDSS) en la selección de pacientes fue 5,77 unidades (intervalo: 2,5-6,5 unidades). Los grupos de tratamiento fueron comparables con respecto a todas las variables de características demográficas y de la enfermedad.

15 Los resultados para las variables claves de eficacia en la línea de base para la población de ITT se resumen adicionalmente en la tabla 6 a continuación.

Tabla 6. Resumen de variables clave de eficacia en la línea de base (población ITT)

Parámetro	Grupo de tratamiento: promedio (DE)				
	Placebo N=47	10 mg BID N=51	15 mg BID N=50	20 mg BID N=57	Valor de p del tratamiento
Velocidad de marcha (pies/seg)	1,87 (0,902)	1,94 (0,874)	1,99 (0,877)	2,04 (0,811)	0,752
LEMMT	4,05 (0,690)	3,98 (0,661)	4,00 (0,737)	3,98 (0,634)	0,964
SGL	4,38 (0,795)	4,32 (0,999)*	4,56 (1,110)	4,25 (0,969)	0,413
MSWS-12	75,71 (16,566)	76,31 (16,186)	74,60 (17,671)	76,83 (18,124)	0,923

\*: un paciente no tuvo un valor de línea de base

20 Con respecto a los 205 pacientes en la población de ITT, el promedio de valores de línea de base para la velocidad de marcha, LEEMT, SGL, y MSWS-12 fueron aproximadamente 2 pies por segundo, 4 unidades, 4,5 unidades y 76 unidades, respectivamente. Los grupos de tratamiento fueron comparables con respecto a estas variables, así como todas las demás variables de eficacia en la línea de base.

25 Las estadísticas descriptivas para el promedio de la velocidad de marcha (pies/segundo) por día de estudio basado en la caminata cronometrada de 25 pies se presentan en la tabla 7 y figura 2. La caminata cronometrada de 25 pies mostró una tendencia hacia el aumento de la velocidad durante el período de dosis estables para todos los grupos de tres dosis, aunque el promedio de la mejora disminuyó durante el período de tratamiento.

Tabla 7 Promedio de la velocidad de marcha (pies/segundo) por día de estudio (casos observados, población de ITT)

Resumen de las estadísticas con el tiempo
---

		Día de estudio					
Tratamiento		Base	Escalada de dosis	1ª estable	2ª estable	3ª estable	seguimiento
placebo	Promedio	1,87	1,89	1,90	1,89	1,89	1,86
	DE	(0,902)	(0,876)	(0,908)	(0,891)	(0,914)	(0,933)
	N #	47	47	46	46	45	45
10 mg BID	Promedio	1,94	2,20	2,09	2,12	2,00	1,88
	DE	(0,874)	(0,979)	(0,955)	(1,043)	(1,016)	(0,970)
	Nº	51	51	51	51	50	48
15 mg BID	Promedio	1,99	2,25	2,16	2,14	2,18	1,83
	DE	(0,877)	(0,995)	(0,986)	(0,957)	(0,932)	(0,952)
	Nº	50	49	49	48	48	47
20 mg BID	Promedio	2,04	2,26	2,22	2,19	2,04	1,83
	DE	(0,811)	(0,936)	(0,893)	(0,936)	(0,996)	(0,822)
	Nº	57	55	52	51	49	55

#: los tamaños de muestra de tratamiento en la leyenda de la figura representan el número de pacientes de ITT. Los tamaños de muestra en distintos momentos pueden ser inferiores a los de la población de ITT debido al abandono o evaluaciones perdidas.

5 Durante el tratamiento de doble ciego, todos los grupos de fampridina-SR mostraron un promedio de velocidad de marcha de entre 2,00 y 2,26 pies por segundo, mientras que el promedio en el grupo placebo fue consistentemente unos 1,90 pies por segundo. Cabe señalar que, en la tercera visita de dosis estabilizada, tanto el grupo de 10 mg BID como el grupo de 20 mg BID cayó fuera de lo que se esperaba en el supuesto de que el beneficio de tratamiento es consistente con el tiempo. Esto puede o no haber sido debido al azar; estudios adicionales deberán proporcionar pruebas adicionales para ambos casos. Después de que se dejó la medicación de doble ciego, todos los grupos de tratamiento convergieron a aproximadamente el mismo promedio del valor durante el seguimiento.

10 Los resultados para la variable de eficacia primaria (cambio por ciento en promedio de velocidad de marcha durante las 12 semanas del período de dosis estables respecto a la línea de base en la caminata cronometrada de 25 pies) se resumen en la figura 3. La caminata cronometrada de 25 pies mostró una tendencia hacia un aumento de la velocidad durante el período de dosis estables para todos los grupos de tres dosis, aunque el promedio de la mejora disminuyó durante el período de tratamiento, como se muestra en la figura 3. El porcentaje de los promedios de los cambios en el promedio de la velocidad de marcha durante el período de 12 semanas de dosis estables (basado en el cambio de la media geométrica ajustada de la transformación logarítmica de las velocidades de marcha) fueron 2,5%, 5,5%, 8,4% y 5,8% para los grupos de placebo, 10 mg BID, 15 mg bid y 20 mg BID, respectivamente. No hubo diferencias estadísticas entre ningún grupo de fampridina-SR y el grupo placebo.

20 Los resultados del análisis de los pacientes con respuesta según el protocolo específico (pacientes con un promedio de cambio de velocidad de marcha durante las 12 semanas de tratamiento de doble ciego estable de al menos 20%) se resumen en la figura 4. Los porcentajes de pacientes con un promedio de cambio de velocidad de marcha durante las 12 semanas de tratamiento de doble ciego estable de al menos 20% (pacientes predefinidos como con respuesta) fueron de 12,8%, 23,5%, 26,5% y 16,1% para los grupos de placebo, 10 mg BID, 15 mg BID y 20 mg BID, respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos de fampridina-SR y el grupo placebo.

25 Las estadísticas descriptivas para el promedio general de pruebas de la fuerza muscular bilateral de las extremidades inferiores (LEMMT) por día de estudio se presentan en la tabla 8 y en la figura 5.

Tabla 8. Promedio general LEMMT por día de estudio

Resumen de las estadísticas con el tiempo							
		Día de estudio					
Tratamiento		Base	Escalada de dosis	1ª estable	2ª estable	3ª estable	seguimiento
placebo	Promedio	4,05	4,00	4,02	4,03	4,00	4,02
	DE	(0,690)	(0,705)	(0,687)	(0,696)	(0,679)	(0,738)



	N #	47	46	46	46	45	45
10 mg BID	Promedio	3,98	4,09	4,06	4,09	4,07	3,89
	DE	(0,661)	(0,641)	(0,650)	(0,685)	(0,642)	(0,631)
	Nº	51	50	51	51	50	49
15 mg BID	Promedio	4,00	4,16	4,11	4,09	4,17	4,08
	DE	(0,737)	(0,653)	(0,645)	(0,659)	(0,618)	(0,674)
	Nº	50	49	49	49	49	46
20 mg BID	Promedio	3,98	4,08	4,03	3,98	4,07	3,92
	DE	(0,634)	(0,639)	(0,659)	(0,714)	(0,649)	(0,650)
	Nº	57	54	52	52	48	55

#: los tamaños de muestra de tratamiento en la leyenda de la figura representan el número de pacientes de ITT. Los tamaños de muestra en distintos momentos pueden ser inferiores a los de la población de ITT debido al abandono o evaluaciones perdidas.

- 5 Durante el tratamiento de doble ciego, todos los grupos de fampridina-SR mostraron un modelo numérico de mayores puntuaciones medias de LEMMT que el placebo (excepto el Grupo de 20 mg BID en la segunda visita de dosis estable). Después de que se dejara la medicación de doble ciego, con la excepción del grupo de 15 mg BID, todos los promedios de los grupos fueron inferiores a donde estaban en la línea de base.

- 10 Los resultados para el promedio del cambio en LEMMT durante el período de 12 semanas de dosis estables respecto a la línea de base se resumen en la figura 6. Los promedios de los cambios en LEMMT total durante el período de 12 semanas de dosis estables fueron -0,05 unidades, 0,10 unidades, 0,13 unidades y 0,05 unidades para los grupos de placebo, 10 mg BID, 15 mg BID y 20 mg BID, respectivamente. Las mejoras en LEMMT fueron significativamente mayores en los grupos de 10 mg BID y 15 mg BID en comparación con el grupo de placebo; no hubo ninguna diferencia significativa entre el grupo de 20 mg BID y el grupo placebo.

- 15 No se detectó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento con ninguna de las otras variables de eficacia secundaria, como se muestra en la tabla 9.

Tabla 9 Cambios de línea de base en las variables de eficacia secundaria durante el periodo de dosis estables de 12 semanas

Parámetro	Grupo de tratamiento			
	placebo (N=47)	10 mg BID (N=51)	15 mg BID (N=50)	20 mg BID (N=57)
<b>Puntuación de Ashworth</b>				
N	46	51	49	53
Promedio (DE)	-0,11 (0,377)	-0,04 (0,449)	-0,06 (0,375)	0,02 (0,466)
Valor de p (cada dosis frente a placebo)		0,802	0,826	0,275
<b>CGI</b>				
N	45	50	49	52
Promedio (DE)	0,0 (0,66)	-0,2 (0,72)	-0,1 (0,85)	0,0 (0,78)
Valor de p (cada dosis frente a placebo)		0,772	0,997	0,996
<b>SGI</b>				
N	46	50	49	53
Promedio (DE)	-0,2 (0,96)	0,0 (1,27)	-0,1 (1,11)	-0,1 (0,86)
Valor de p (cada dosis frente a placebo)		0,704	0,953	0,968

PASAT				
N	46	51	49	53
Promedio (DE)	2,17 (4,016)	2,13 (3,394)	0,90 (3,274)	0,65 (4,590)
Valor de p (cada dosis frente a placebo)		>0,999	0,306	0,218
MSFC				
N	46	51	49	52
Promedio (DE)	0,08 (0,205)	0,10 (0,310)	0,90 (0,224)	0,06 (0,194)
Valor de p (cada dosis frente a placebo)		0,977	>0,999	0,968
MSWS-12				
N	46	51	49	52
Promedio (DE)	-3,56 (14,548)	-5,53 (16,154)	-7,32 (16,295)	-5,76 (15,296)
Valor de p (cada dosis frente a placebo)		0,718	0,445	0,617

Nota: los tamaños de muestra de tratamiento presentados en las cabezas de tratamiento representan el número de pacientes de ITT. Los tamaños de muestra para variables individuales pueden ser menores debido al abandono o a evaluaciones perdidas.

Nota: Para cada variable, los valores de p (frente al placebo) son ajustados por Dunnett.

5 Mientras que los análisis planificados con anterioridad de los puntos finales primarios de eficacia aportaron pruebas insuficientes de los beneficios del tratamiento para cualquiera de las dosis de fampridina-SR, el análisis posterior reveló la existencia de un subconjunto de pacientes que respondieron al fármaco con significado clínico. Estos pacientes mostraron velocidades de marcha cuando estaban tomando el fármaco que fueron consistentemente mejores que las velocidades de marcha más rápidas medidas cuando los pacientes no estaban tomando el fármaco activo.

10 Las tasas de respondedores post hoc basadas en la consistencia de velocidades de marcha mejoradas fueron significativamente mayores en los tres grupos de dosis activa (35, 36 y 39%) en comparación con el grupo placebo (9%;  $p < 0,006$  para cada grupo de dosis, ajustando por comparaciones múltiples) como se muestra en la figura 7.

15 Dado que hubo poca diferencia en respuesta entre las tres dosis examinadas, se realizaron análisis más detallados comparando los grupos tratados con fampridina-SR combinados frente al grupo tratado con placebo. La figura 8 resume, para el grupo placebo y el grupo de fampridina-SR agrupado, el porcentaje de respondedores post hoc. El número de pacientes que cumplen el criterio de respondedores post hoc en el grupo tratado con fampridina-SR agrupado fue 58 (36,7%) en comparación con 4 (8,5%) en el grupo tratado con placebo, y esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

20 Para validar el significado clínico de la variable respondedores post hoc, se compararon los 62 respondedores (58 de fampridina y 4 de placebo) frente a los 143 no respondedores (100 de fampridina y 43 de placebo) en cuanto a las variables subjetivas para determinar si los pacientes con velocidades de marcha mejoradas consistentemente durante el periodo de doble ciego hubieran podido percibir un beneficio comparados con los pacientes que no tuvieron velocidades de marcha consistentemente mejoradas. Los resultados se resumen en la figura 9 e indican que la consistencia en la velocidad de marcha tuvo un significado clínico para los pacientes en este estudio, ya que los respondedores tenían (en el periodo de doble ciego) significativamente mejores cambios de línea de base en MSWS-12 y significativamente mejor puntuación global subjetiva. Además, los respondedores fueron calificados como marginalmente mejores que los no respondedores por los médicos durante el periodo de doble ciego. Así, los respondedores experimentaron mejoras clínicamente significativas en sus síntomas de MS, y el tratamiento con fampridina aumentó significativamente las posibilidades de dicha respuesta.

25 Para establecer la comparabilidad de la línea de base entre los grupos de análisis de respondedores, se realizaron análisis de las variables demográficas de línea de base, principales características neurológicas y variables de eficacia pertinentes en la línea de base. En general, los grupos de análisis respondedores fueron comparables para todas las características variables demográficas y de la línea de base.

35 Habiendo demostrado el significado clínico de velocidades de marcha consistentemente mejoradas durante el periodo de doble ciego como criterio para la capacidad de respuesta, la cuestión de la magnitud del beneficio pasa a ser de interés. Los no respondedores a la fampridina, aunque no proporcionen ninguna información relevante sobre

la eficacia, proporcionan información de seguridad con respecto a los pacientes que son tratados con fampridina pero que no muestran ningún beneficio clínico aparente. Como tal, se realizaron análisis de respondedores de estos grupos.

5 Con respecto a la magnitud del beneficio, en las figura 10 y 12 y en la tabla siguiente se resumen los cambios por  
 ciento en la velocidad de marcha en cada visita del periodo de doble ciego por análisis de agrupación de  
 respondedores. El promedio de la mejora de los respondedores a fampridina durante el periodo de doble ciego a  
 través de 14 semanas de tratamiento osciló entre el 24,6% al 29,0% comparado con el 1,7% al 3,7% para el grupo  
 10 de placebo; esta diferencia fue muy significativa ( $p < 0,001$ ) en cada visita. Aunque no proporcionen ninguna  
 información relevante de eficacia, los resultados de los no respondedores a la fampridina también se ilustran y  
 muestran que hubo, y podría haber, algún empeoramiento en las velocidades de marcha después de 12 semanas  
 cuando se trata a un no respondedor con fampridina. La mejoría fue estable ( $\pm 3\%$ ) durante las 14 semanas de  
 tratamiento, y estuvo asociada con una mejoría en dos medidas globales (impresión global del paciente y escala-12  
 15 de marcha de la esclerosis múltiple). Los 4 respondedores del grupo de placebo mostraron una mejora del 19% en  
 velocidad de marcha pero había muy pocos pacientes en este grupo para una comparación estadística significativa.  
 El estado de respuesta no estuvo significativamente relacionado con la demografía de línea de base, incluyendo el  
 tipo o la gravedad de MS. Los efectos adversos y medidas de seguridad fueron consistentes con la experiencia  
 previa de este fármaco.

Tabla 12. Resumen del cambio porcentual en la velocidad de marcha en cada visita de doble ciego por análisis de agrupación de respondedores

Resumen de las estadísticas con el tiempo					
		Día del estudio			
Tratamiento		Escalada de dosis	1ª estable	2ª estable	3ª estable
Placebo	Media	1,7	2,6	1,8	3,7
	(ESM)	(2,21)	(3,23)	(3,11)	(3,38)
	N#	47	46	46	45
No respondedores a fampridina	Media	8,3	3,5	-0,2	-6,5
	(ESM)	(2,05)	(1,90)	(1,76)	(2,49)
	N	97	94	93	89
Respondedores a fampridina	Media	27,4	24,6	29,0	27,3
	(ESM)	(2,43)	(2,44)	(4,31)	(3,52)
	N	58	58	57	58
FR frente a placebo	valor de p <sup>^</sup>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
FR frente a FNR	valor de p <sup>^</sup>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
FNR frente a PBO	valor de p <sup>^</sup>	0,080	0,884	0,497	0,022

20 ABREVIATURAS: FR = respondedores a fampridina; FNR = no respondedores a fampridina.  
 #: los tamaños de muestra de tratamiento presentados en puntos de tiempo individuales pueden ser inferiores a los  
 de la población de ITT debido al abandono o a evaluaciones perdidas.

25 #: los tamaños de muestra de tratamiento en la leyenda de la figura representan el número de pacientes de ITT.  
 Tamaños de muestra en puntos de tiempo individuales pueden ser menores debido al abandono o a evaluaciones  
 perdidas.

^: valores de p de pruebas-t de las medias por mínimos cuadrados usando el error de media al cuadrado a través  
 de un modelo ANOVA con efectos de análisis de agrupación de respondedores y centro.

30 La figura 11 y la tabla 13 resumen los cambios en LEMMT en cada visita del periodo de doble ciego por análisis de  
 agrupación de respondedores. El promedio de la mejora de los respondedores a fampridina durante el periodo de  
 doble ciego osciló de 0,09 a 0,18 unidades comparado con -0,04 unidades en cada visita para el grupo de placebo;  
 esto fue significativo en cada visita excepto en la segunda visita de dosis estable ( $p = 0,106$ ). Aunque no  
 proporcionaron ninguna información pertinente sobre la eficacia, se ilustran también los resultados de los no  
 respondedores a fampridina y muestran que hubo, y podría haber, algunas mejoras significativas en la fuerza de la  
 35 pierna cuando un no respondedor es tratado con fampridina. Esto sugiere que aunque una respuesta significativa  
 clínicamente puede vincularse a aproximadamente el 37% de los pacientes tratados con fampridina-SR, pacientes  
 adicionales podrían tener mejoras funcionales en variables diferentes a la velocidad de marcha.

Tabla 13. Resumen del cambio porcentual en LEMMT en cada visita del periodo de doble ciego por análisis de agrupación de respondedores

Resumen de las estadísticas con el tiempo					
		Día del estudio			
Tratamiento		Escalada de dosis	1ª estable	2ª estable	3ª estable
Placebo	Media	-0,04	-0,04	-0,04	-0,04
	(ESM)	(0,035)	(0,042)	(0,039)	(0,042)
	N#	46	46	46	45
No respondedores a fampridina	Media	0,12	0,10	0,09	0,10
	(ESM)	(0,028)	(0,033)	(0,036)	(0,038)
	N	95	94	94	89
Respondedores a fampridina	Media	0,18	0,09	0,09	0,17
	(ESM)	(0,029)	(0,032)	(0,043)	(0,045)
	N	58	58	58	58
FR frente a placebo	valor de p <sup>^</sup>	<0,001	0,023	0,106	0,004
FR frente a FNR	valor de p <sup>^</sup>	0,178	0,627	0,739	0,311
FNR frente a PBO	valor de p <sup>^</sup>	<0,001	0,003	0,038	0,032

ABREVIATURAS: FR = respondedores a fampridina; FNR = no respondedores a fampridina.

#: los tamaños de muestra de tratamiento presentados en puntos de tiempo individuales pueden ser inferiores a los de la población de ITT debido al abandono o a evaluaciones perdidas. Los tamaños de muestra de tratamiento presentados en la leyenda de la figura representan el número de pacientes de ITT. Tamaños de muestra en puntos de tiempo individuales pueden ser menores debido al abandono o a evaluaciones perdidas.

^: valores de p de pruebas-t de las medias de mínimos cuadrados usando el error de media al cuadrado a través de un modelo ANOVA con efectos de análisis de agrupación de respondedores y centro.

La figura 12 y la tabla 14, a continuación, resumen los cambios en la puntuación total de Ashworth en cada visita del periodo de doble ciego por análisis de agrupación de respondedores. El promedio de reducción de la línea de base (indicativo de mejora) de los respondedores a fampridina durante el periodo de doble ciego osciló entre -0,18 a -0,11 unidades en comparación con -0,11 a -0,06 para el grupo placebo. Los respondedores a fampridina fueron numéricamente superiores a los del grupo placebo, pero la evidencia no fue suficiente para detectar diferencias significativas. Aunque parezca que proporcionan poca información pertinente sobre la eficacia, también se ilustran los resultados de los no respondedores a fampridina.

Tabla 14. Resumen del cambio porcentual en la puntuación total de Ashworth en cada visita del periodo de doble ciego por análisis de agrupación de respondedores

Resumen de las estadísticas con el tiempo					
		Día del estudio			
Tratamiento		Escalada de dosis	1ª estable	2ª estable	3ª estable
Placebo	Media	-0,06	-0,11	-0,06	-0,13
	(ESM)	(0,069)	(0,073)	(0,070)	(0,073)
	N#	46	46	46	45
No respondedores a fampridina	Media	-0,16	-0,08	-0,07	0,00
	(ESM)	(0,044)	(0,053)	(0,054)	(0,056)
	N	95	94	94	89
Respondedores a fampridina	Media	-0,14	-0,18	-0,11	-0,18
	(ESM)	(0,058)	(0,066)	(0,060)	(0,055)
	N	58	58	58	58
FR frente a placebo	valor de p <sup>^</sup>	0,343	0,374	0,717	0,680
FR frente a FNR	valor de p <sup>^</sup>	0,675	0,210	0,911	0,064

FNR frente a PBO	valor de p <sup>^</sup>	0,151	0,823	0,772	0,189
------------------	-------------------------	-------	-------	-------	-------

ABREVIATURAS: FR = respondedores a fampridina; FNR = no respondedores a fampridina.

#: los tamaños de muestra de tratamiento presentados en puntos de tiempo individuales pueden ser inferiores a los de la población de ITT debido al abandono o a evaluaciones perdidas.

5 ^: valores de p de pruebas-t de las medias de mínimos cuadrados usando el error de media al cuadrado a través de un modelo ANOVA con efectos de análisis de agrupación de respondedores y centro.

Los efectos adversos más comúnmente informados antes del tratamiento fueron lesiones accidentales, informado por 12 pacientes (5,8%), náuseas, informado por 9 pacientes (4,4%) y astenia, diarrea y parestesia, cada uno informado por 8 pacientes (3,9%). Seis pacientes (2,9%) también informaron de dolor de cabeza, ansiedad, mareos, diarrea y edema periférico. Estos eventos adversos son indicativos de los trastornos médicos que afectan a personas con MS.

10 Conclusiones. Los datos no parecen apoyar tanto a un número de informes anecdóticos como a expectativas de la farmacología preclínica en cuanto a que dosis superiores a alrededor de 10 a 15 mg BID e incluso unos 10 mg BID, deban asociarse con una eficacia mayor. Los datos que se presentan a continuación en la tabla 15 apoyan esto, basado en la nueva metodología de análisis de respondedores.

15 Tabla 15. Comparación de 10 mg frente a 15 mg entre los respondedores

	10 mg (N=51)	15 mg (N=50)
Nº de respondedores (%)	18 (35,3)	18 (36,0)
Promedio del % CFB en velocidad de marcha: media (DE)	27,6% (18,39)	29,6% (22,43)
% de cambio en velocidad de marcha por visita: mínimo - máximo	26% - 32%	27% - 31%
Promedio de SGI	4,8 (1,09)	4,7 (1,09)
Promedio del cambio en MSWS-12*	-11,1 (21,9)	-7,8 (19,6)

\* para el promedio del cambio en la MSWS-12, una puntuación negativa es indicativa de mejoría subjetiva.

20 Un análisis de respondedores basado en la consistencia de la mejora proporciona un enfoque sensible, significativo para medir los efectos en la caminata de 25 pies cronometrada y puede utilizarse como un punto final principal en ensayos futuros. Estos datos sugieren que para los pacientes respondedores (aproximadamente el 37%), el tratamiento con fampridina en dosis de 10-20 mg BID produce una mejora sustancial y persistente en la caminata.

*Eficacia.* No hay diferencias notables entre 10 mg BID y 15 mg BID entre los pacientes que respondieron al fármaco. De hecho, la diferencia más grande, favorece el grupo de 10 mg BID (véase el resultado de MSWS-12).

25 *Seguridad.* Con respecto a la seguridad, hay tres consideraciones: hubo una aparente disminución por debajo de la línea de base en la velocidad de marcha en la última visita con fármaco en el grupo de no respondedores a la fampridina en los grupos de 10 mg BID y 20 mg BID, pero no en el grupo de 15 mg BID. Esto puede ser o no significativo, pero no está claramente relacionado con la dosis. Hubo un efecto de rebote aparente, con la velocidad de marcha cayendo por debajo de la línea de base, entre los pacientes tratados con fampridina en la visita de seguimiento de dos semanas; esto ocurrió en los grupos de 15 y 20 mg, pero no en el grupo de 10 mg BID. Los efectos adversos graves fueron más frecuentes en los grupos de 15 mg y 20 mg BID, con tasas de 10% y 12% frente a la tasa de 0% en el grupo de 10 mg BID y 4% en los grupos con placebo. Esto puede ser o no significativo, pero el riesgo de SAEs potencialmente relacionados con la dosis, especialmente convulsiones parece estar relacionado con la dosis según todos los datos disponibles y basado en el mecanismo de acción. Basándose en estos datos, parecería que sería preferible una dosis de 10 mg BID debido a su favorable relación de riesgo a beneficio en comparación con las dosis de 15 y 20 mg.

35

## REIVINDICACIONES

1. Una composición de aminopiridina de liberación sostenida para aumentar la velocidad de marcha de un paciente con esclerosis múltiple, dicha composición debe administrarse como un tratamiento de dosis estable dos veces diario en una dosis terapéutica de 15 miligramos o menos de aminopiridina.
- 5 2. Una composición de aminopiridina de liberación sostenida para mejorar la fuerza muscular de las extremidades inferiores en un paciente con esclerosis múltiple, dicha composición debe administrarse como un tratamiento de dosis estable dos veces diario en una dosis terapéutica de 15 miligramos o menos de aminopiridina.
3. Una composición de aminopiridina de liberación sostenida para mejorar el tono muscular de las extremidades inferiores en un paciente con esclerosis múltiple, dicha composición debe administrarse como un tratamiento de dosis estable dos veces diario en una dosis terapéutica de 15 miligramos o menos de aminopiridina.
- 10 4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que proporciona una  $C_{avss}$  ( $C_{media}$  en estado de equilibrio) de 15 ng/ml a 35 ng/ml.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha dosis terapéutica es al menos de 5 miligramos de aminopiridina.
- 15 6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha dosis terapéutica es de 10 a 15 miligramos de aminopiridina.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha dosis terapéutica es 10 miligramos de aminopiridina.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho tratamiento de dosis estable es superior a dos semanas de duración.
- 20 9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicha aminopiridina es una mono-aminopiridina o una di-aminopiridina.
10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha aminopiridina es la 4-aminopiridina.
- 25 11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicha composición es para administración cada 12 horas.
12. El uso de aminopiridina en la fabricación de una composición de liberación sostenida para aumentar la velocidad de marcha de un paciente con esclerosis múltiple, dicha composición debe administrarse como un tratamiento de dosis estable dos veces diario en una dosis terapéutica de 15 miligramos o menos de aminopiridina.
- 30 13. El uso de aminopiridina en la fabricación de una composición de liberación sostenida para mejorar el tono muscular de las extremidades inferiores en un paciente con esclerosis múltiple, dicha composición debe administrarse como un tratamiento de dosis estable dos veces diario en una dosis terapéutica de 15 miligramos o menos de aminopiridina.
- 35 14. El uso de aminopiridina en la fabricación de una composición de liberación sostenida para mejorar la fuerza muscular de las extremidades inferiores en un paciente con esclerosis múltiple, dicha composición debe administrarse como un tratamiento de dosis estable dos veces diario en una dosis terapéutica de 15 miligramos o menos de aminopiridina.
15. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, que proporciona una  $C_{avss}$  de 15 ng/ml a 35 ng/ml.
- 40 16. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que dicha dosis terapéutica es al menos de 5 miligramos de aminopiridina.
17. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que dicha dosis terapéutica es de 10 a 15 miligramos de aminopiridina.
- 45 18. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que dicha dosis terapéutica es de 10 miligramos de aminopiridina.
19. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde dicho tratamiento de dosis estable es superior a dos semanas de duración.
20. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 19, en donde dicha aminopiridina es una mono-aminopiridina o una di-aminopiridina.
- 50 21. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 20, en donde dicha aminopiridina es la 4-aminopiridina.
22. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 21, en donde dicha composición es para administrarse cada 12 horas.

- 5 23. Una composición de aminopiridina de liberación sostenida para mantener una concentración terapéuticamente eficaz de la aminopiridina en un paciente con esclerosis múltiple, dicha composición debe administrarse como un tratamiento de dosis estable con una dosis terapéutica diaria de menos de 30 miligramos de aminopiridina; y en donde la composición de aminopiridina de liberación sostenida tiene una concentración terapéuticamente eficaz para aumentar la velocidad de marcha de un paciente con esclerosis múltiple.
- 10 24. Una composición de aminopiridina de liberación sostenida para mantener una concentración terapéuticamente eficaz de la aminopiridina en un paciente con esclerosis múltiple, dicha composición debe administrarse como un tratamiento de dosis estable con una dosis terapéutica diaria de menos de 30 miligramos de aminopiridina; y en donde la composición de aminopiridina de liberación sostenida tiene una concentración terapéuticamente eficaz para mejorar la fuerza muscular de las extremidades inferiores en un paciente con esclerosis múltiple.
- 15 25. Una composición de aminopiridina de liberación sostenida para mantener una concentración terapéuticamente eficaz de la aminopiridina en un paciente con esclerosis múltiple, dicha composición debe administrarse como un tratamiento de dosis estable con una dosis terapéutica diaria de menos de 30 miligramos de aminopiridina; y en donde la composición de aminopiridina de liberación sostenida tiene una concentración terapéuticamente eficaz para mejorar el tono muscular de las extremidades inferiores en un paciente con esclerosis múltiple.
- 20 26. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, para una administración de dos veces al día.
27. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en donde dicho tratamiento de dosis estable es mayor de dos semanas de duración.
28. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en donde dicha aminopiridina es una mono-aminopiridina o una di-aminopiridina.
29. La composición de la reivindicación 28, en donde dicha aminopiridina es la 4-aminopiridina.

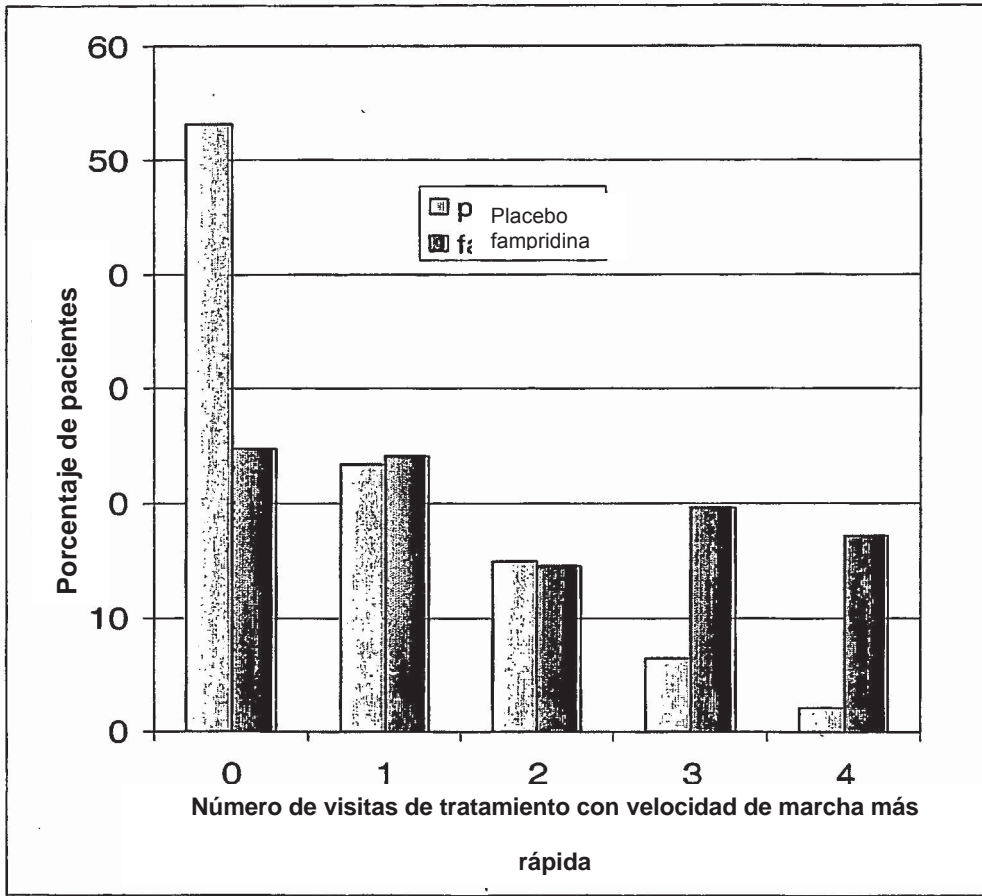


Fig. 1



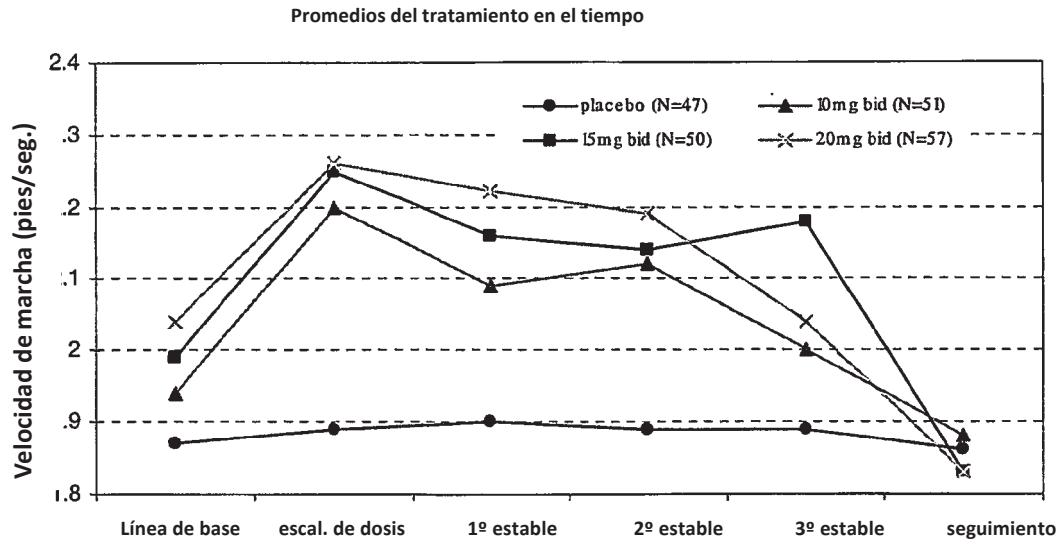
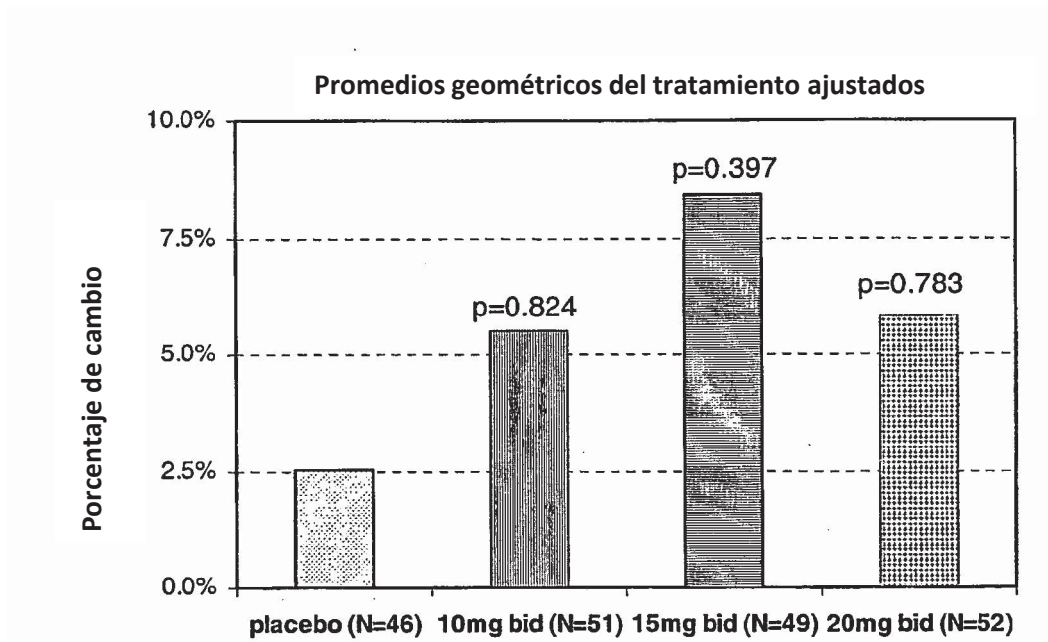


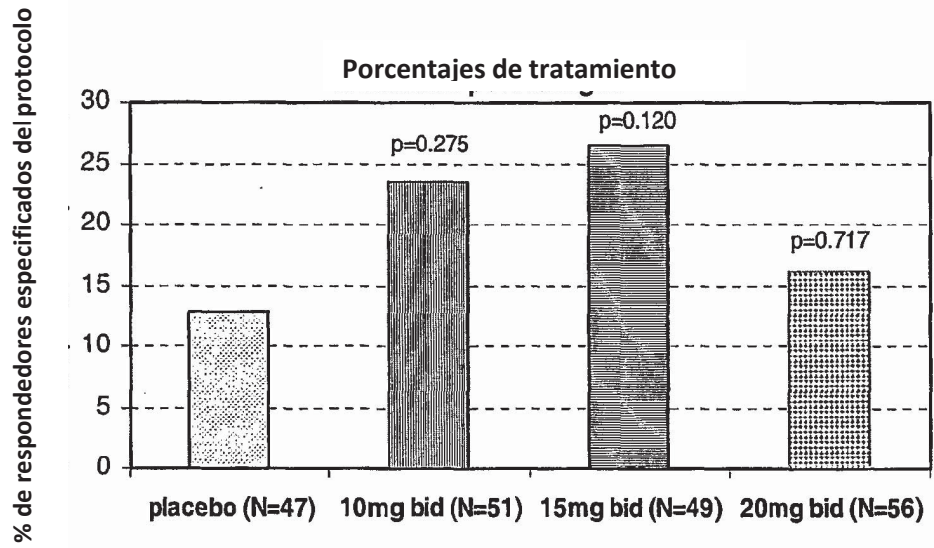
Fig. 2



Nota: el tamaño de las muestras de tratamiento está basado en el número de sujetos ITT con datos disponibles.

Nota: los valores p presentados (frente al placebo) encima de la barra de tratamiento están ajustados según Dunnett

Fig. 3



Nota: el tamaño de las muestras de tratamiento está basado en el número de sujetos ITT con datos disponibles.

Fig. 4

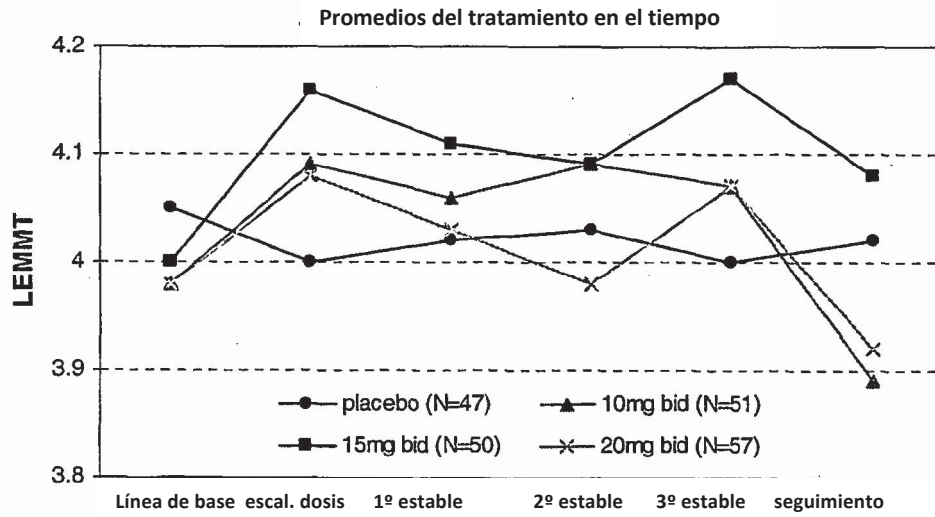
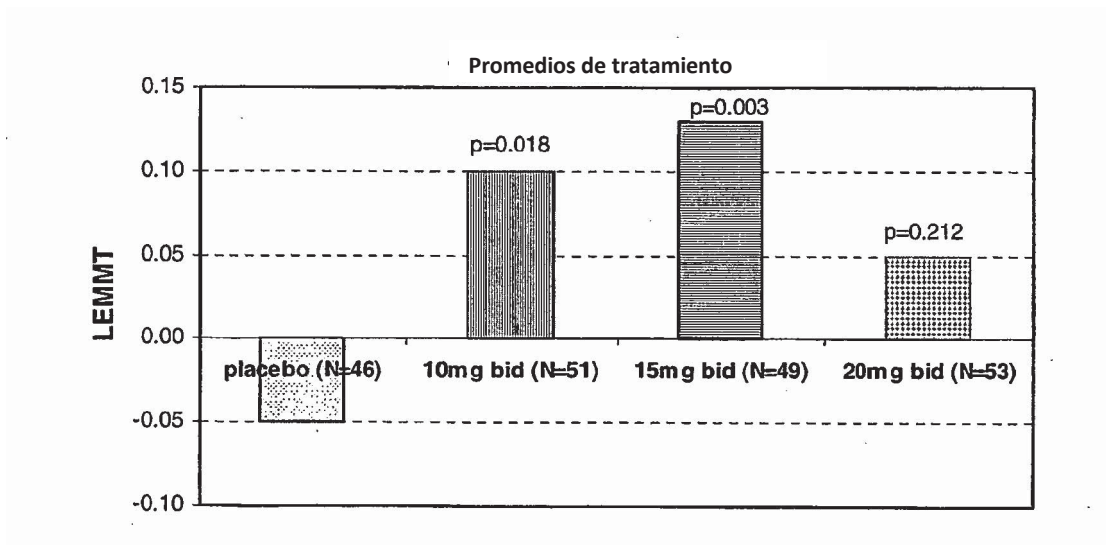


Fig. 5



Nota: Los tamaños de las muestras de tratamiento están basadas en los números de pacientes ITT con datos disponibles.

Nota: Los valores p (frente a placebo) presentados por encima de las barras de tratamiento están ajustados según Dunnett.

Fig. 6

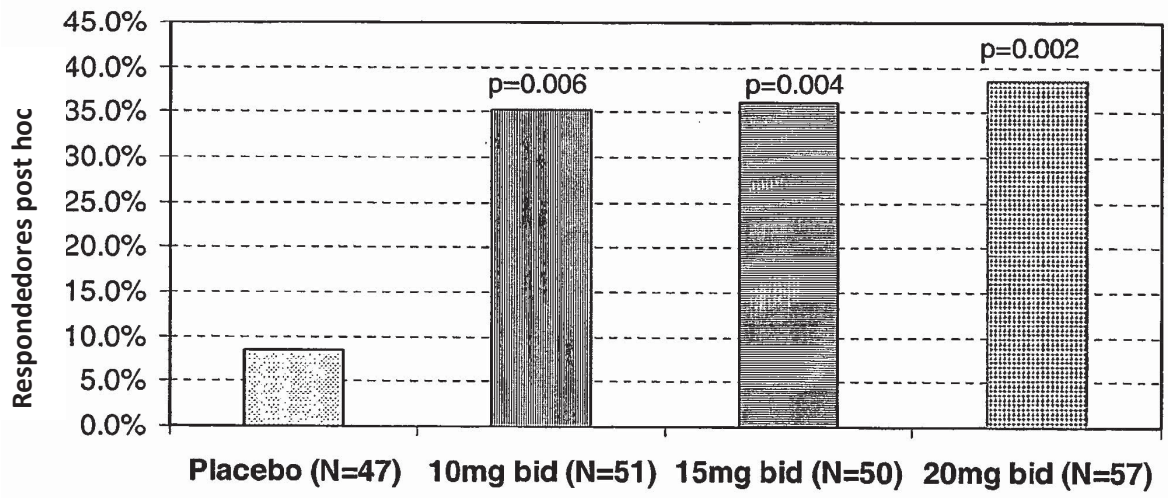
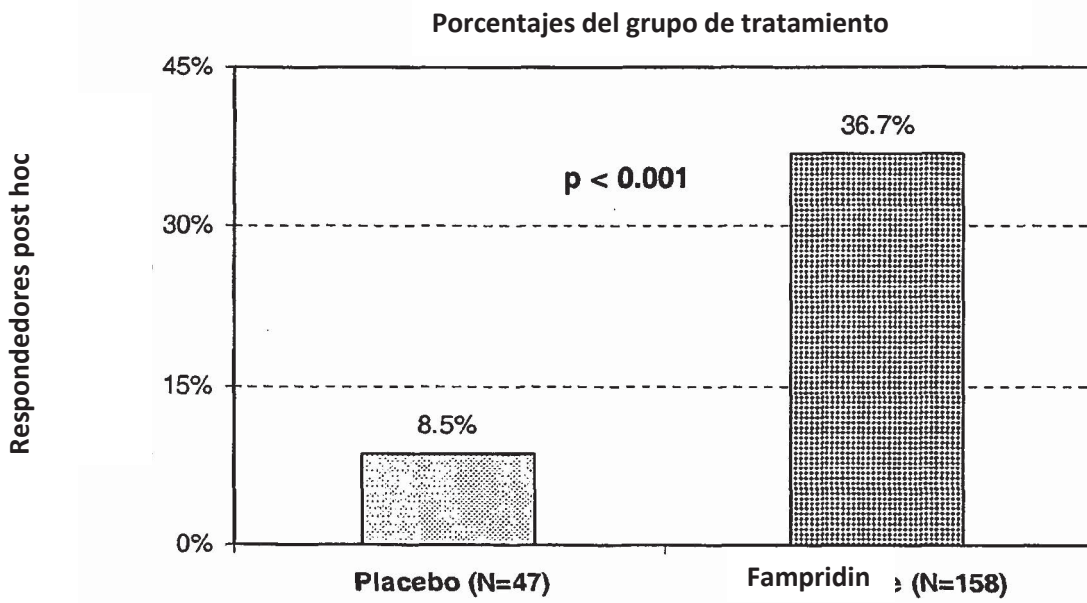
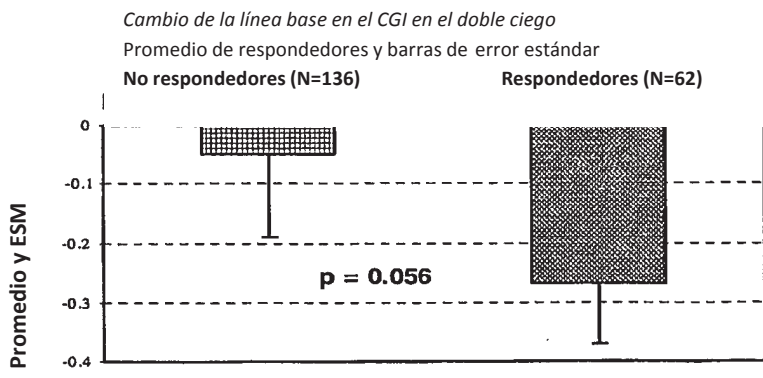
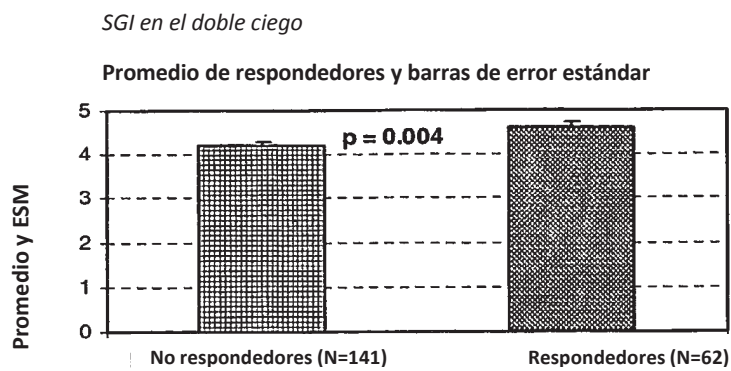
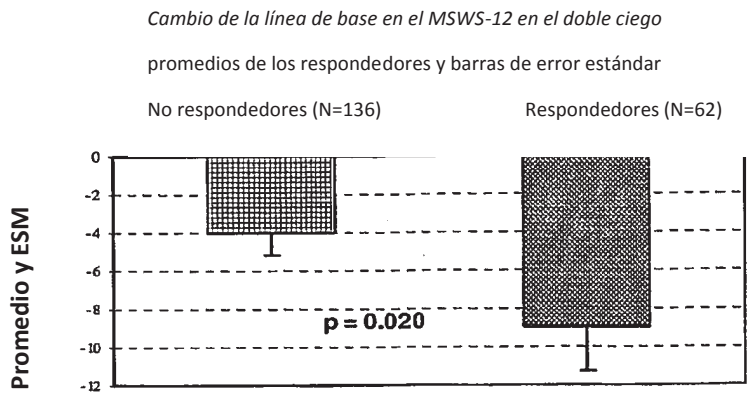


Fig. 7



Nota: valores p de tratamiento de la prueba de Cochran-Mantel Haenszel controlando para el centro.

Fig. 8



- Medidas de doble ciego solamente al principio y final de las visitas de dosis estable.
- Nota: para los cambios desde la línea de base, una puntuación negativa es indicativa de beneficio clínico.
- Nota: algunos no respondedores no tuvieron ningún dato post-línea base para una variable particular; así que el tamaño de las muestras para los no respondedores (con respecto a esta variable) puede ser menor que el número actual de los no respondedores.
- Nota: los valores p que comparan respondedores con no respondedores son a partir de modelos de ANOVA con efectos para el estado de respondedores y centro.

Fig. 9



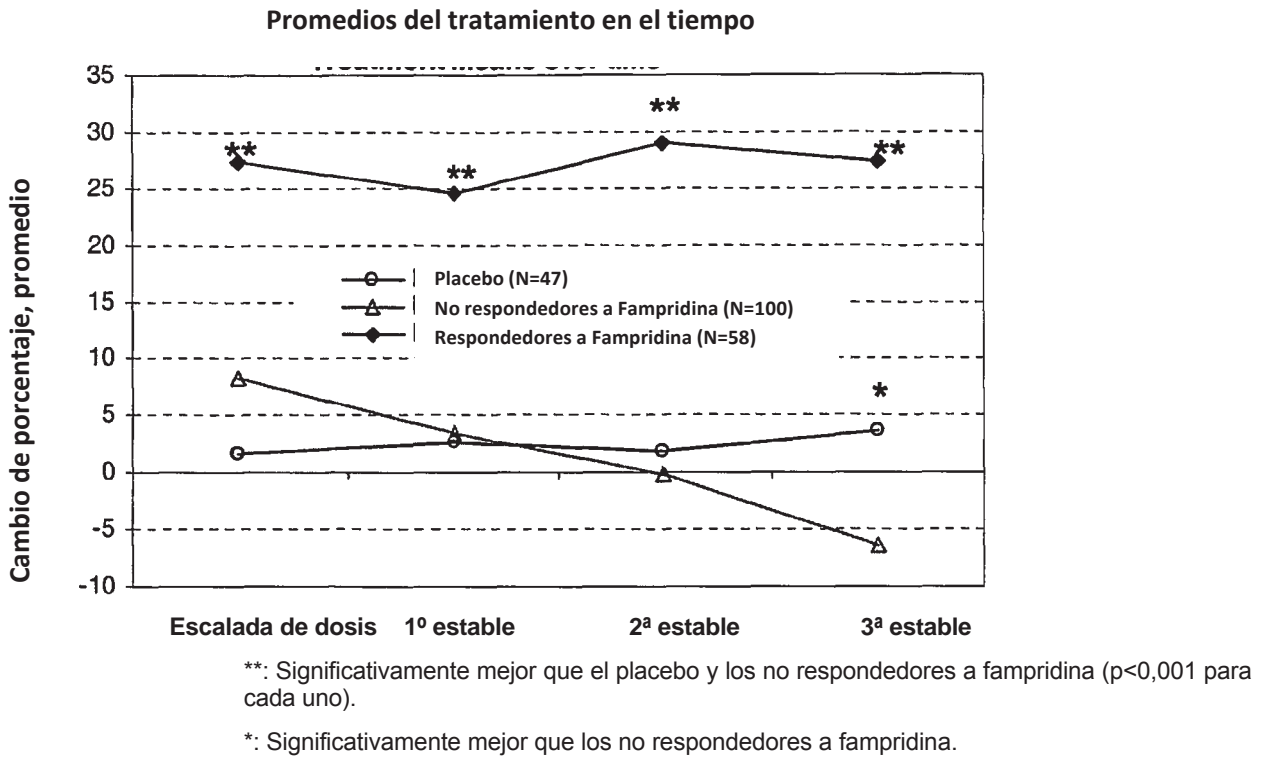
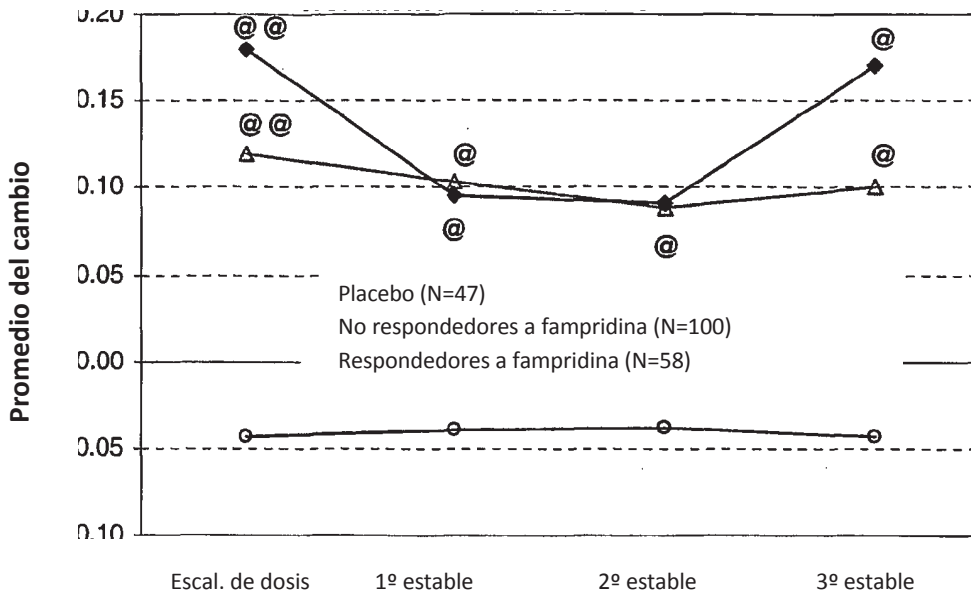


Fig. 10

Promedios del tratamiento en el tiempo



@@: significativamente mejor que el placebo ( $P < 0,001$ ).

@: significativamente mejor que el placebo ( $p < 0,05$ )

Fig. 11

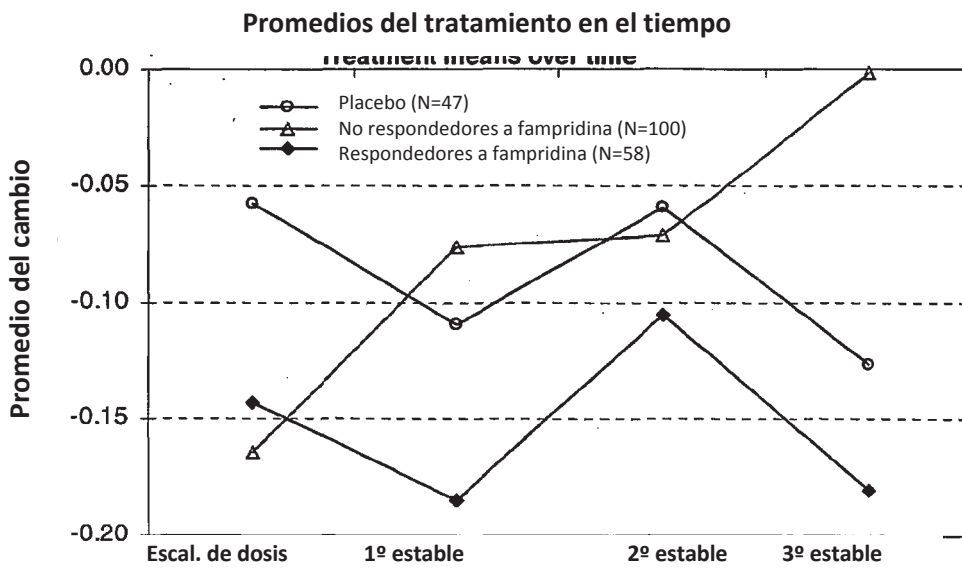


Fig. 12