

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 751**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4409 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2010 E 10808713 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2464229**

54 Título: **Uso de 4-aminopiridina sostenida de liberación para mejorar el deterioro neuro-cognitivo y / o neuro-psiquiátrico de los pacientes con esclerosis múltiple (EM)**

30 Prioridad:

11.08.2009 US 233077 P
11.08.2009 US 233069 P
04.09.2009 US 239877 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.03.2016

73 Titular/es:

ACORDA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
420 Saw Mill River Road
Ardsley, NY 10502, US

72 Inventor/es:

WESSEL, THOMAS C. y
BLIGHT, ANDREW

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 563 751 T3

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

Uso de 4-aminopiridina sostenida de liberación para mejorar el deterioro neuro-cognitivo y / o neuro-psiquiátrico de los pacientes con esclerosis múltiple (EM)

Descripción

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. nº de Serie 61 / 233.069, presentada el 11 de agosto de 2009; La solicitud provisional de EE.UU. nº 61 / 233.077, presentada el 11 de agosto de 2009; y la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie 61 / 239.877 presentada el 4 de septiembre, 2009.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a condiciones que afectan la función cerebral. En una realización particular, la invención se refiere al uso de 4-aminopiridina sostenida de liberación para mejorar o estabilizar el deterioro neuro-cognitivo y / o neuro-psiquiátrico de los pacientes con esclerosis múltiple (EM).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

EM se piensa que es una enfermedad autoinmune y se caracteriza por áreas de desmielinización (lesiones) en el SNC. Esta desmielinización característica y ventaja de la respuesta inflamatoria asociada a la conducción anormal de impulsos o bloqueo de la conducción en las fibras nerviosas que atraviesan las lesiones. Las lesiones pueden ocurrir en todo el SNC pero ciertos sitios tales como el nervio óptico, el tronco cerebral, la médula espinal, y la región periventricular parecen particularmente vulnerables. Deterioro de la conducción del potencial de acción es probablemente el principal contribuyente a los síntomas más frecuentemente reportados (por ejemplo, parálisis, alteraciones visuales, debilidad muscular, nistagmo, alteraciones sensoriales, y trastornos del habla).

Con los avances en la comprensión de las condiciones médicas, disfunción cognitiva ha llegado a ser visto como un problema importante para los pacientes con EM. Estudios neuropsicológicos controlados han demostrado que una proporción sustancial de pacientes con esclerosis múltiple experimentan disfunción cognitiva. La memoria reciente, la atención sostenida, razonamiento conceptual-abstracto, y la velocidad de procesamiento de la información se vean afectados en aproximadamente el 50% de los pacientes, mientras que las funciones del lenguaje están relativamente a salvo. (Rao SM, SC Reingold, Ron MA, Lyon-Caen O, Comi G. Informe de la Conferencia: Taller sobre trastornos conductuales neurobe- en la esclerosis múltiple Arco Neurol 1993; 50; 658-662) Rao et al demostraron que un subgrupo de los pacientes con EM con disfunción cognitiva eran menos propensos a ser empleados, menos propensos a participar en actividades sociales y recreativas, y se requiere una mayor asistencia personal que un subgrupo de pacientes con EM cognitivamente intactos, a pesar de los dos subgrupos que tienen un grado equivalente de discapacidad física. (Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, L Bernardin, disfunción cognitiva F. Unverzagt en la esclerosis múltiple 11. Impacto sobre el empleo y el funcionamiento social Neurología 1991; 41: 692-696)

Los estudios de fampridina (4-aminopiridina) se han llevado a cabo mediante la administración intravenosa (i.v.) y formulaciones de cápsulas orales de liberación inmediata (IR), además de las formulaciones de liberación controlada o de liberación sostenida. La administración de cápsulas de IR dio lugar a picos rápidos y de corta duración de fampridina en el plasma. Estudios farmacocinéticos se llevaron a cabo utilizando una formulación de liberación inmediata (IR) para la administración oral, que consistía en polvo de fampridina en una cápsula a base de gelatina o solución oral. Administración dio lugar a una combinación rápida de los niveles plasmáticos de fampridina que no estuvieran bien tolerados. Luego se desarrolló un comprimido de matriz de liberación sostenida (SR-Fampridina). El comprimido de matriz de SR-Fampridina mostró una estabilidad mejorada y un perfil farmacocinético adecuado para la dosificación dos veces al día.

Los estudios en personas con esclerosis múltiple (EM), incluyendo la Fase 1, 2 y 3 de ensayos clínicos, indican que el fármaco fampridina mejora una variedad de funciones neurológicas que sufren deterioro por esta enfermedad. US 2005/0228030 describe una composición de liberación sostenida de 4-aminopiridina para su uso en el tratamiento de diversas enfermedades neurológicas, incluyendo la esclerosis múltiple. Polman et al (Polman CH, et al 4-aminopiridina en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple Arco Neurol 1994;.. 51;.. 292-296) describe un comunicado de 4-aminopiridina no sostenida para su uso en el tratamiento de treinta y un pacientes con esclerosis múltiple. Solari et al (Solari A, et al. Aminopiridinas para el tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple (Revisión). La colaboración Cochrane, el 21 de enero de 2009) revisa los ensayos clínicos para determinar la eficacia y seguridad de aminopiridinas de déficits neurológicos en adultos con esclerosis múltiple.

La terminología actual se caracteriza por EM sintomáticos o un curso recurrente o un curso progresivo más grave. La siguiente Tabla 1 presenta los cuatro subtipos clínicos y su prevalencia / incidencia. Tenga en cuenta que la incidencia de los primeros tres subtipos refleja el inicio de la enfermedad. El curso clínico de la EM secundaria progresiva es siempre precedida por la enfermedad de recaída-remisión.

Tabla 1: Los subtipos clínicos de la EM

Subtipo de EM	Prevalencia/Incidencia
EM con recaídas y remisiones (EMRR)	85%
EM primaria progresiva (EMPP)	10%
EM progresiva con recaídas (EMPR)	5%
EM secundaria progresiva (EMSP)	30% de todos los pacientes de EM; hasta 80 % de recaída no tratada de EM

15 Sigue existiendo la necesidad en la técnica de métodos de mejorar el problema de los efectos del cerebro tales como el deterioro cognitivo en la EM, así como en otras poblaciones de pacientes sujetos a desmielinizante y condiciones traumáticas.

RESUMEN DE LA INVENCION

20 En un aspecto, la invención se refiere a una composición de liberación sostenida de 4-aminopiridina para su uso en un método de dosificación para mejorar al menos un parámetro neuro-cognitivo o neuropsiquiátrico en un paciente, en el que el paciente tiene EM. También se describe el uso de una aminopiridina, como fampridina o Fampridina-SR, en un régimen de dosificación que sirve para mejorar o estabilizar un parámetro de estado mental en un paciente. El paciente tiene EM. En particular, un régimen de dosificación se da a conocer que se encuentra para obtener mejoría (s) en uno o más parámetros de la función cerebral, tales como la depresión, libido, euforia, una disminución de implementación, fatiga o deterioro cognitivo. En ciertas realizaciones, la composición para uso de acuerdo con la invención son para su uso, la prescripción, la administración en combinación con otra modalidad terapéutica para tratar un trastorno neuro-cognitivo o neuro-psiquiátrico; otra modalidad terapéutica para tratar un trastorno neuro-cognitivo o neuropsiquiátrico puede comprender otros medicamentos, regímenes, protocolos y / o tratamientos psicológicos o psiquiátricos conocidos por los expertos en la técnica. En una forma de realización de una composición para uso en un método de la invención, el método comprende la administración en la que el paciente tiene EM; comprendiendo el método de administración en combinación con otra modalidad terapéutica para tratar la EM.

35 La composición para uso en los métodos establecidos en este documento es útil en cada uno de los 4 subtipos clínicos de la EM. La composición para su uso en los métodos establecidos en este documento es útil en la EM remitente recidivante (RR). La composición para uso en los métodos establecidos en este documento es útil en MS-primaria progresiva (PP). La composición para uso en los métodos establecidos en este documento es útil en EM progresivo recidivante (PR). La composición para uso en los métodos establecidos en este documento es útil en la EM secundaria progresiva (SP). La composición para uso en los métodos establecidos en este documento es útil en la enfermedad progresiva y no progresiva, la composición para su uso en los métodos de la presente invención es útil en pacientes sensibles a la temperatura y los pacientes los cuales no tienen la enfermedad sensible a la temperatura. La composición para su uso en los métodos establecidos en este documento es eficaz sin distinción en cuanto a la duración de la enfermedad de EM. La composición para su uso en los métodos establecidos en este documento es eficaz sin distinción en cuanto a la gravedad de la EM. La composición para uso en los métodos establecidos en este documento es útil cuando otros síntomas de la EM no se ven afectados de una manera clínicamente significativa por cualquier tratamiento aminopiridina.

50 En la descripción, las figuras y las tablas de este documento, se utilizan una serie de términos. Con el fin de proporcionar una comprensión clara y consistente de la memoria descriptiva y reivindicaciones, se proporcionan las siguientes definiciones:

DEFINICIONES:

55 Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa más o menos 15, 14, 13, 12, 11, 10% o menos de 10% del valor con el que se está utilizando. "Sobre" es inclusivo. Por lo tanto, en un ejemplo donde aproximadamente significa 10% ", sobre 50%" significa en el rango de 45%-55% inclusive. Está dentro del alcance de la presente invención que un valor "sobre" la de cualquiera de los ng / ml valores establecidos en este documento está dentro del alcance de la invención; es de entenderse que, sin limitación, un valor "aproximadamente" un ng concreto / ml incluye más o menos 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 ng / ml.

60 Cuando se utiliza junto con la palabra "comprende" u otro lenguaje abierto en las reivindicaciones, las palabras "un" y "una" significan "uno o más".

65 "Administración" cuando se utiliza en conjunción con un medio terapéutico para administrar un agente terapéutico

directamente en o sobre un tejido de objetivo o para administrar un agente terapéutico a un paciente mediante el cual lo terapéutico afecta positivamente o impacta o influye en el tejido al que se dirige. Por lo tanto, tal como se utiliza aquí, el término "administrar", cuando se utiliza junto con un compuesto, puede comprender, pero no se limita a la proporcionación de un compuesto en o sobre el tejido de objetivo; proporcionar un compuesto sistémicamente a un paciente mediante, por ejemplo, inyección intravenosa (por ejemplo, parenteral) o la administración oral (por ejemplo, enteral) o tópica (por ejemplo, transdérmica, transcutánea, parche, supositorio) o por inhalación (por ejemplo, transmucosal) administración, por el que el terapéutico alcanza el tejido de objetivo. La "Administración" de una composición puede llevarse a cabo mediante diversas técnicas como se describe aquí. "Administración" posterior se refiere al acto de dar o proporcionar una composición o compuesto a un paciente por el propio paciente o por un cuidador, como un profesional de la medicina; incluyendo el acto de la ingestión por o aplicación para el paciente o similar en el que la composición o compuesto pueden ejercer sus efectos.

El término "animal" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, los seres humanos y los vertebrados no humanos como animales salvajes, domésticos y de granja.

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

El término "mejora" designa una alteración de un parámetro en una dirección deseada. Como se usa en este documento, "mejora" también comprende la estabilización de un parámetro que de otro modo se deteriora o se mueve en una dirección no deseada.

El término "inhibir" incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas, aliviar los síntomas o eliminar la enfermedad, condición o trastorno.

"Administración local" significa administración directa mediante una vía no sistémica en o en la vecindad del sitio de la afección, trastorno o dolor percibido.

Por "farmacéuticamente aceptable", se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

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

El término "paciente" y "sujeto" señalan animales incluyendo mamíferos y seres humanos en una forma de realización. Ejemplos de pacientes o sujetos incluyen seres humanos, vacas, perros, gatos, cabras, ovejas y cerdos.

Tal como se utiliza aquí, el término "respondedor" es generalmente un término estadístico, y no pretende reflejar la existencia o no de servicios públicos o la habilitación de un resultado de la invención. En consecuencia, una persona puede obtener una respuesta útil para un método de la invención, pero no al mismo tiempo cumplir con un conjunto particular de criterios estadísticos como un "respondedor".

El término "sales" se refiere a las sales de adición de ácido relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas de compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y purificación de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Las 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, naftilato mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Éstas pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, así como amonio no tóxico, de tetrametilamonio, de tetrametilamonio, lyamine met, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, etilamina, y similares. (Véase, por ejemplo, S.M. Barge et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm Sci, 1977, 66: 1-19).

Tal como se utiliza aquí, el término "estado estacionario" indica un sistema que tiene una o más propiedades que son inmutables en el tiempo o "estado estacionario" indica un sistema que tiene una o más propiedades que están cambiando dentro de un rango limitado con el tiempo. Por lo general, el estado de equilibrio es una situación más general que el equilibrio dinámico. Si un sistema está en el estado de equilibrio, entonces el comportamiento observado recientemente del sistema continuará generalmente hacia el futuro. En muchos sistemas, no se alcanza el estado de equilibrio hasta que haya transcurrido algún tiempo después de que el sistema se inicia o se inicia. Esta situación inicial se identifica a menudo como un estado transitorio, período de ajuste, puesta en marcha o el período de calentamiento.

Tal como se utiliza aquí, el término "liberación sostenida" que se refiere a las composiciones de aminopiridina incluye

la liberación de una aminopiridina de la formulación de dosificación a una velocidad sostenida de tal manera que un nivel en sangre terapéuticamente beneficioso mantenido durante un período de al menos aproximadamente 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, horas, o más de 18 horas, o más de 24 horas, o más de 30 horas. Preferiblemente, la cantidad de la aminopiridina en las formulaciones de dosificación oral de acuerdo con realizaciones de la presente invención establecer un plasma terapéuticamente útil o concentración del SNC a través de t.i.d., b.i.d., o q.d. administración de la composición farmacéutica. Los términos "liberación sostenida" y "liberación prolongada" son generalmente sinónimos a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Tal como se utiliza aquí, el término "terapéutico" significa un agente utilizado para tratar, combatir, mejorar, paliar, prevenir o mejorar una condición no deseada o la enfermedad de un paciente. En parte, las realizaciones de la presente invención están dirigidas al tratamiento de la esclerosis múltiple y / o cualquier síntoma de la misma. En parte, las realizaciones de la presente invención se refieren al proceso de lograr un resultado terapéutico en la esclerosis múltiple y / o cualquier síntoma de la misma.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para lograr un tratamiento o un resultado terapéutico. En una realización, una cantidad "terapéuticamente eficaz" del compuesto incluye opcionalmente un excipiente (s) fisiológicamente tolerable. En una realización, una cantidad "terapéuticamente eficaz" es suficiente para lograr una concentración sistémica eficaz o concentración local en el tejido. En una realización, una cantidad "terapéuticamente eficaz" es suficiente para lograr una mejora en uno o más síntomas conocidos por estar asociados con la enfermedad de la esclerosis múltiple; estos síntomas incluyen, sin limitación: las funciones autonómicas, disfunción de la vejiga, disfunción intestinal, disfunción sexual, la fuerza, la energía, dolor, debilidad y fatiga (deterioro de resistencia), debilidad muscular, síntomas sensoriales y motores, estesis ticular, temblor, déficits del habla, rango de movimiento alterado, visión, alteraciones visuales y trastornos del movimiento ocular, síntomas de coordinación y equilibrio, ataxia, coordinación mano fina, la función de la extremidad superior, caminar, espasticidad, cognitivo y los trastornos mentales, estado de ánimo, la cognición y / o psiquiátrico / factores psicológicos.

Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento" comprende cualquiera de: un proceso en curso o el resultado que mejora, palia, disminuye o previene los síntomas asociados con una enfermedad o dolencia; un proceso en curso o el resultado que mejora los síntomas asociados con una enfermedad o dolencia; un proceso en curso o el resultado para normalizar las funciones del cuerpo en la enfermedad o trastornos que causan deterioro de las funciones corporales específicas; o un proceso en curso o resultado que provoca una mejora en uno o más de los parámetros medidos clínicamente de la enfermedad. En una realización, un objetivo del tratamiento es prevenir o ralentizar (reducir) un estado fisiológico no deseado, trastorno o enfermedad, o para obtener resultados beneficiosos o deseados. El resultado puede ser, por ejemplo, la terapia médica, fisiológica, clínica, física, terapia ocupacional, subjetivo a un trabajador de la salud a un paciente; o un parámetro conocido en la técnica como una "calidad de vida" o una "actividad de la vida diaria". Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de los síntomas; disminución / disminución de la extensión de la condición, trastorno o enfermedad; estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la enfermedad, trastorno o enfermedad; retraso en el inicio o desaceleración de la progresión de la afección, trastorno o enfermedad; mejora o paliación de la enfermedad, trastorno o enfermedad; y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable; o la mejora o mejora de la condición, trastorno o enfermedad. En una realización, el tratamiento incluye la obtención de una respuesta clínicamente significativa sin excesivos niveles de efectos secundarios. En una realización, el tratamiento también incluye la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. En una realización, el tratamiento se refiere a la administración de la medicina o la realización de procedimientos médicos con respecto a un paciente. En la presente memoria, el tratamiento puede ser la aplicación de medidas profilácticas (prevención), para curar la enfermedad o dolencia, o para mejorar la condición clínica del paciente, incluyendo una duración disminuida de la enfermedad o la gravedad de la enfermedad, o mejora subjetiva de la calidad de vida del paciente o una prolongación de la supervivencia del paciente.

Por otra parte, los términos "tratar", "tratado", "tratamiento" o "terapia" generalmente son sinónimos a menos que el contexto indique lo contrario; como se usa aquí estos términos generales se refieren a cualquiera de las medidas terapéuticas, profilácticas o preventivas o curativas. Es de entenderse que uno o más modos de realización de "tratar", "tratado", "tratamiento", "terapéutico" o "terapéuticamente eficaz" puede ocurrir juntas.

En general, el término "tejido" se refiere a cualquier agregación de células especializadas de forma similar que se unen en el desempeño de una función particular.

ES 2 563 751 T3

Abbreviation o término Especialista	Explicación
ADME	La absorción, distribución, metabolismo y excreción
5 A _e APD ₃₀ , APD ₅₀ , APD ₉₀	Cantidad de fármaco que se secreta La duración del potencial de acción 30%, 50%, 90%
10 AUC	El área bajo la curva de concentración-tiempo
15 AUC _(0-t) , AUC _(0-x) o AUC _(0-inf)	El área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo, para el último nivel cuantificable, y extrapolada a infinito
20 AUC ₍₀₋₁₂₎ , AUC ₍₀₋₂₄₎	Área bajo la curva de concentración de plasma frente al tiempo, de 0-12 horas, 0-24 horas
b.i.d. (bid)	Dos veces al día
25 ¹⁴ C	de carbono 14 radiactivo
CHO	de ovario de hámster chino
CI	Intervalo de confianza
25 CL/F	aclaramiento corporal total aparente después de la administración
30 Cl _R	El aclaramiento renal
C _m	Centímetro
C _{max}	Concentración máxima medida de plasma
CNS	Sistema nervioso central
35 CR	Liberación controlada
CrCl	Aclaramiento de creatina
40 C _{um} A _e	Cantidad acumulada de fármaco excretado
CYP, CYP 450	Isoenzimas de citocroma p450
ECG	Electrocardiograma
45 EEG	Electroencefalograma
F	Mujer
50 FOB	Batería funcional de observación
4-AP	4-aminopiridina (también conocido como fampridina o dalfampridine)
55 g, kg, mg, µg, ng	Gramo, kilogramo, miligramo, microgramo, nanogramo
GABA	El ácido gamma-aminobutírico
60 GLP	Buenas Prácticas de Laboratorio
h, hr	Hora

65

(continua)

	Abbreviation o término Especialista	Explicación
5	HDPE	Polietileno de alta densidad
	hERG	Humana éter-a-go-go gen relacionado
10	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	IC ₅₀	50% de concentración inhibitoria
15	I _{Kr}	Canal iónico de potasio cuya actividad se mide en el ensayo hERG
20	Mejora	Designa una alteración en un parámetro en una dirección deseada. En la presente memoria, "mejora" también comprende la estabilización de un parámetro que de otro modo se deteriora o se mueve en una dirección no deseada.
	IND	Solicitud de nuevo medicamento
	IR	Liberación inmediata
25	i.v. (iv)	Intravenoso
	K ⁺	Potasio
30	K _{el}	Constante de eliminación
	L, mL	Litro, mililitro
	LCMS, LC/MS/MS	Cromatografía / espectrometría de masa
35	LD ₅₀	Dosis mediana letal
	Ln	Logaritmo natural
	LOQ	Límite de cuantificación
40	M	Hombre
	Min	Minuta
	mM, μM	Milimolar, micromolar
45	MRT	Tiempo mediano de residencia
	MS	Dosis máxima tolerada
50	MTD	No aplicable
	NA	No detectado
	NDA	Aplicación de droga nueva
55	NE	No evaluable
	NF	Formulario nacional
	NOAEL	Ningún nivel de efecto adverso observable
60	NOEL	Ningún nivel de efecto observable
	Norm	Normalizado

65

(continua)

Abbreviation o término Especialista	Explicación
NZ	Nueva Zelanda
Papp	Coefficiente de permeabilidad aparente
p.o.	Oral
SAE	Evento adverso serio
SCI	Herida espinal de cuerda
SD	Desviación estándar
Sec	Segundo
SEM	Error estándar de la media
SPF	Específico libre de patógenos
SR	Liberación sostenida
SS	Estado constante
$t_{1/2}$	Vida media de eliminación terminal aparente
t.i.d. (tid)	Tres veces al día
TK	Toxicoquinética
TLC	Cromatografía de capas finas
T_{max}	Tiempo de la concentración de plasma máxima medida
USP	United States Pharmacopeia
UTI	Infección de tracto urinario
V_d	Distribución de volumen
V_{dss}	Distribución de volumen de estado constante

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar ciertos aspectos de la presente descripción con mayor detalle. La invención puede entenderse mejor por referencia a uno de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de realizaciones específicas presentadas en este documento.

FIG. 1 muestra información sobre Fampridina.

FIG. 2 muestra información sobre los componentes de prueba ejemplares de Protocolo de Evaluación Cognitiva para EM.

FIG 3. Los datos de diez pacientes. Para estos pacientes, mejora media = $-0,183 \pm 0,137$; $P = 0,05$ (prueba t de 2 colas). EDSS = Escala Ampliada del Estado de Discapacidad; RR = recaída-remisión; SP = secundaria progresiva.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Fampridina es el nombre común para la compound 4-aminopiridina (4 AP). Fampridina es un bloqueador de los canales de potasio (K^+) que ha sido identificada con éxito como un tratamiento para la mejora de la función neurológica y muscular en pacientes con esclerosis múltiple (EM). Fampridina se conoce como dalfampridina en los EE.UU. porque dalfampridina es el Nombre Adoptado en los Estados Unidos (USAN) para el producto químico 4-aminopiridina (4 AP). Fampridina tiene una fórmula molecular de $C_5H_6N_2$ y el peso molecular de 94,1. A lo largo de esta memoria descriptiva, los términos "fampridina", "dalfampridina" y "4-aminopiridina" son y pueden ser utilizados

indistintamente para referirse a la sustancia fármaco activa. Fampridina se ha formulado como un comprimido de matriz de liberación sostenida (SR) en varias concentraciones de 5 a 40 mg.

5 Fampridina-SR (disponible en los EE.UU., con el nombre comercial Ampyra®, Acorda Therapeutics, Hawthorne NY), está disponible en una fuerza de comprimidos de 10 mg. En una realización, los siguientes excipientes se incluyen generalmente en cada tableta: hidroxipropil metilcelulosa, USP; celulosa microcristalina, USP; dióxido de silicio coloidal, NF; estearato de magnesio, USP; y Opadry White.

10 Farmacológicamente, las propiedades de bloqueo de los canales de K⁺ de 4-aminopiridina y sus efectos sobre la conducción del potencial de acción en preparaciones de mielina de las fibras nerviosas se han caracterizado en gran medida. A bajas concentraciones que son relevantes para la experiencia clínica, en el intervalo de 0,2 a 2 mM (18-180 ng / ml), 4-aminopiridina es capaz de bloquear ciertos canales de K⁺ dependientes de voltaje en las neuronas. Es esta característica la que parece explicar la capacidad del fármaco para restaurar la conducción de potenciales de acción en las fibras nerviosas de mielina. A concentraciones más altas (milimolar), fampridina afecta a otros tipos de canales de K⁺, tanto en los tejidos neuronales y no neuronales. El bloqueo de la repolarización K⁺ corrientes puede aumentar la transmisión sináptica en el sistema nervioso mediante el aumento de la duración del potencial de acción pre-sináptica. Una gama de efectos neurológicos consistentes con el aumento de la excitabilidad de las terminaciones nerviosas presinápticas se produce con dosis clínicamente relevantes de Fampridina.

20 Efectos sobre la conducción axonal Bloque

El K⁺ canales bloqueados por bajas concentraciones de 4-aminopiridina son parcialmente responsables de la repolarización de los potenciales de acción neuronales. Estos parecen incluir las que se encuentran debajo de la vaina de mielina en las fibras nerviosas mielinizadas de los mamíferos adultos. Estos canales se encuentran principalmente en la membrana paranodal y internodal del axón (Waxman y Ritchie, 1993) en el que no se activan de manera significativa por el paso de un potencial de acción debido a que los actos de la vaina de mielina como un blindaje eléctrico. Por lo tanto, el potencial de acción de los axones mielinizados normales adultos muestra poca o ninguna sensibilidad a la 4-aminopiridina a concentraciones inferiores a 100 µM (9,4 µg / mL) (Shi y Blight, 1997). Las concentraciones superiores a 1 mM (94,1 µg / mL) tienden a causar despolarización gradual del potencial axón en reposo, tal vez mediante la interacción con los canales de fuga (Shi y Blight, 1997).

35 Cuando se demielina del axón, la membrana internodal y sus canales iónicos se exponen a los transitorios eléctricos de mayor tamaño durante el potencial de acción. La fuga de corriente iónica a través del canal K⁺, en estas condiciones, puede contribuir al fenómeno de la acción potencial de bloqueo de la conducción (Waxman y Ritchie, 1993). 4-aminopiridina puede prolongar los potenciales de acción del nervio mediante el bloqueo de estos canales expuestos y la inhibición de la repolarización (Sherratt et al., 1980). Esto es consistente con la capacidad del fármaco para superar bloqueo de la conducción y aumentar el factor de seguridad para la conducción en algunos axones críticamente desmielinizadas (Bostock et al, 1981;. Targ y Kocsis, 1985), incluyendo los de la médula espinal de mamífero lesionado crónicamente y parcialmente remielinado (Blight, 1989; Shi y Blight, 1997). Un estudio adicional (Shi et al., 1997) demostró que este efecto de la 4-aminopiridina en la médula espinal lesionada crónicamente de los conejillos de indias se produce a un umbral de concentración de entre 0,2 a 1 µM (19,1 a 94,1 ng / ml), aunque en este tejido es más efectivo en cerca de 10 µM (941 ng / ml).

45 La actividad de impulso repetitivo, ya sea espontáneo o en respuesta a los estímulos individuales, se produce en algunos axones desmielinizados expuestos a altos niveles [0,1 a 1 mM (9,4 a 94,1 µg / ml)] de 4-aminopiridina in vitro (Blight, 1989; Bowe et al, 1987;. Targ y Kocsis, 1985). Un efecto similar en concentraciones más bajas en las neuronas susceptibles o terminaciones nerviosas puede explicar la parestesias y dolor en la zona de infusión intravenosa que han sido reportados como efectos secundarios de la exposición clínica a 4-aminopiridina en sujetos humanos. Sin embargo, no hay datos publicados que indican que la actividad repetitiva espontánea se produce en este tipo de fibras nerviosas con menores concentraciones clínicamente relevantes, en el intervalo de 0,25 a 1 µM (23,5 para el 94,1 ng / ml).

55 Se entiende que el bloqueo de las corrientes de K⁺ amplifica la transmisión sináptica en el cerebro y la médula espinal. Una gama de efectos neurológicos se produce con concentraciones crecientes de 4-aminopiridina en el sistema nervioso central (CNS), hasta e incluyendo el inicio de las convulsiones. Varios experimentos in vitro de sección de cerebro han demostrado descargas epileptiformas en la amígdala (Gean, 1990) y el hipocampo (Rutecki et al., 1987) de ratas cuando el tejido se superfusiona con soluciones que contienen de 5 a 500 µM (0,47 a 47 µg / mL) 4-aminopiridina. La actividad convulsiva en animales se ha visto después de grandes dosis de 4-aminopiridina, y la actividad convulsiva es parte del perfil toxicológico de la droga. la actividad de ruptura sincrona en la médula espinal de los gatos descerebrados ha sido registrado tras la administración de dosis muy grandes de 4-aminopiridina (5 a 20 mg / kg), que se espera que produzcan niveles de plasma en la región de varios cientos de ng / mL (Dubuc et al., 1986). Por primera vez en el presente documento, estos efectos neurológicos se dan a conocer como un aspecto en el tratamiento del deterioro neurocognitivo (y problemas neuropsiquiátricos relacionados), y son superados por métodos de acuerdo con la invención.

65 Absorción

4-aminopiridina se absorbe rápidamente después de la administración oral. En un estudio in situ, 4-aminopiridina se absorbe más rápidamente en el intestino delgado que desde el estómago. La vida media de absorción fue 108,8 minutos y 40,2 minutos para el estómago y el intestino delgado, respectivamente. En un estudio in vitro con segmentos vascularmente perfundidos intestinales de la rata, el coeficiente de permeabilidad aparente regional (PAPP 10 al 06 3, cm / seg) de 4-aminopiridina fue alta en el intestino delgado superior (22.7 cm / seg) y la disminución en sentido distal hacia el intestino grueso (de 2,9 cm / seg) en comparación con un marcador de mal permeable (atenolol; 1,9 cm / seg en el intestino delgado superior y 0 cm / seg en el intestino grueso) (Raof et al, 1997).

Después de la administración oral de (liberación no sostenida) 4-aminopiridina en los animales, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de 1 hora de la dosificación. Basado en comparaciones de las áreas bajo la curva de concentración-versus-tiempo en plasma (AUC (0-∞)) después de la administración i.v. y p.o. administración de 4-aminopiridina (2 mg / kg), se informó de la biodisponibilidad de 4-aminopiridina a aproximadamente 66,5% en las ratas macho y 55% en las ratas hembras (M 2001-03). Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas fueron de 38% menor en mujeres que en hombres, aunque ambos (AUC (0-∞)) y el peso corporal fueron similares; Los valores de AUC no fueron diferentes entre machos y hembras tras administración i.v.

Los estudios se llevaron a cabo en ratas y perros usando marcado con ¹⁴C 4-aminopiridina (1 mg / kg) administrada en una dosis única sonda oral en solución. En ambas especies, ¹⁴C 4-aminopiridina se absorbió rápidamente. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzaron dentro de 0,5 a 1 hora en ambas especies. Los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) y el grado de absorción, como se refleja por las AUC eran aproximadamente cuatro veces mayores en el perro que en la rata tras dosis iguales sobre una base de mg / kg. En estos estudios, no hubo diferencias evidentes de género en cualquiera de las especies. Estos resultados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Resumen de los datos de absorción con ratas y perros después de la administración oral única de 14C-4- aminopiridina 1 mg / kg (Estudios N° 6379-101 HWI y 6379-102 HWI).

Parámetro	Ratas (Estudio HWI 6379-101)		Perros (Estudio HWI 6379-102)	
	Machos (N=3 ¹)	Hembras (N=3 ¹)	Machos (N=3)	Hembras (N=3)
C _{max} (µg/g)	0,189 ± 0,0202	0,168 ± 0,0157	0,574 ± 0,1230	0,635 ± 0,1028
T _{max} (hr)	1,0	0,5	1,0 ± 0	0,8 ± 0,3
AUC (µg hr/mL)	0,498 ± 0,0176	0,506 ± 0,0633	2,03 ± 0,406	1,92 ± 0,150
t _{1/2} (hr)	1,1 ± 0,04	1,4 ± 0,17	2,1 ± 0,14	1,8 ± 0,04
1. Por punto de tiempo				

Cuando se administra por vía oral, la Fampridina se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad absoluta de dos formulaciones de comprimidos de IR se informó que era del 95% (Uges et al., 1982). La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de Fampridina-SR no se ha evaluado, pero la biodisponibilidad relativa (en comparación con una solución oral acuosa) es Absorción de 95% es rápida a menos que se administra en una matriz modificada. Cuando un solo comprimido de 10 dosis de Fampridina-SR mg se administra a voluntarios sanos, mientras que en un estado de ayuno, las concentraciones medias máximas oscilan en diferentes estudios de 17,3 ng / ml a 21,6 ng / ml se produjo entre 3 y 4 horas después de la administración (T_{max}). En comparación, la C_{max} obtenida con la misma dosis 10 mg de una solución oral de fampridina fue de 42,7 ng / ml que se produjo aproximadamente 1,1 horas después de la administración de la dosis. La exposición aumenta proporcionalmente con la dosis y concentraciones máximas en estado estacionario son aproximadamente 29-37% mayor que el de dosis únicas.

La Tabla 2 ilustra la proporcionalidad de la dosis de 10 mg y 25 mg de dosis únicas y la bioequivalencia relativa de una forma de dosificación oral sólida y solución oral.

Tabla 2: Resultados de resumen estudiados de biodisponibilidad relativa / bioequivalencia realizados en adultos voluntarios sanos (N = 26 con datos)

5
10
15
20
25

Parámetro	Dosis			10 mg vs. solución		10 mg vs. 25 mg (ajustado por dosis)	
	Fambridina SR dosis de tableta		Solución amortiguada (0,83 mg/mL)			Ratio de media geométrica	90% CI
	10 mg	25 mg	10 mg				
In-C _{max}	2,91	3,77	3,73	43,6	41,07-46,35	104,3	98,07-110,88
In-AUC _(0-t)	5,21	6,09	5,35	86,7	80,60-93,26	102,1	94,96-109,99
In-AUC _(0-inf)	5,37	6,17	5,42	94,7	88,23-101,55	110,9	103,20-119,25

La proporcionalidad de la dosis de exposición tras la administración única de Fambridina-SR se ilustra en la Tabla 3. La disposición farmacocinética después de dosis múltiples de Fampridine-SR se ilustra en la Tabla 4.

30

Tabla 3: Valores dosis normalizada de parámetros farmacocinéticos (media 6 SEM) tras la administración oral única de tabletas Fampridine-SR a los pacientes con EM

35
40
45
50

Parámetro	Dosis (mg)			
	5(n=24)	10(n=24)	15(n=24)	20(n=23)
C _{max} -norm* (ng/mL)	13,1 ± 0,6	12,6 ± 0,7	12,3 ± 0,7	12,3 ± 0,8
T _{max} (horas)	3,9 ± 0,2	3,9 ± 0,3	3,6 ± 0,3	3,6 ± 0,3
AUC-norm* (ng-hr/mL)	122,1 ± 9,4	122,1 ± 9,4	131,5 ± 7,4	127,8 ± 6,9
t _{1/2} (horas)	5,8 ± 0,5	5,6 ± 0,4	5,5 ± 0,4	5,1 ± 0,3
Cl/F (mL/min)	619,8 ± 36,2	641,4 ± 39,1	632,4 ± 30,0	653,9 ± 37,1
*Normalizados a una dosis de 5 mg.				

55

Table 4: Valores de los parámetros farmacocinéticos (media y el 95% CI) después de dosis orales múltiples de Fambridina- tabletas SR (40 mg/día, 20 mg b.i.d.) en 20 pacientes con EM

60

65

	Parámetro					
Día	C _{max} *(ng/mL)	T _{max} (horas)	AUC-* (ng-hr/mL)	t _{1/2} (horas)	CI/F (mL/min)	
Día 1	48,6 (42,0 55,3)	3,8 (3,2 4,3)	ND	ND	ND	
Día 7/8	66,7 (57,5 76,0)	3,3 (2,8 3,9)	531 (452,610)	ND	700 (557,844)	
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)	
ND = No disponible						

Distribution

El volumen de distribución en estado estacionario (V_{dss}) en ratas ha sido reportado para aproximar el volumen total del cuerpo (no ajustado según la biodisponibilidad). Tras la administración de una sola dosis p.o. de 4-aminopiridina (2 mg / kg) a ratas macho y hembra, V_{dss} es 13% menor en mujeres que en hombres (1.094,4 ml en los hombres en comparación con 947,5 ml en las mujeres); sin embargo, la diferencia no es estadísticamente significativa. Además, cuando se ajusta a las diferencias de peso corporal, no hay diferencia entre machos y hembras (2%).

En un estudio de dosis única, a las ratas se les administró 4-aminopiridina marcado con ¹⁴C (1 mg/kg) por vía oral. Tres animales por punto de tiempo se sacrificaron 1, 3, 8, y 24 horas después de la dosis. Se recogió sangre y los tejidos fueron extirpados para la determinación de la radiactividad. Una hora después de la dosis, en un momento que corresponde aproximadamente a la concentración plasmática máxima, se detectó radiactividad en todos los tejidos recogidos. Los importes que representan un pequeño porcentaje de la dosis; sin embargo, sólo el 58,3% de la dosis se representó en total. Las concentraciones más altas fueron en el hígado (2,6%), riñón (1.6%), y la sangre (0,7%); 51% de la radiactividad estaba en la carcasa (principalmente el tracto gastrointestinal y el sistema músculo-esquelético). La vida media de la eliminación de los tejidos varió de 1,1 a 2,0 horas. Por 3 horas después de la dosis, la cantidad de radiactividad detectada en todos los tejidos fue insignificante (con la excepción de la carcasa, que contenía 15,4% de la dosis radiactiva).

Un estudio in vitro se llevó a cabo para evaluar la unión a proteínas plasmáticas en ratas y perros de plasma. Se han usado concentraciones de 4-aminopiridina de 5, 50, o 500 ng mL. 4-aminopiridina fue en gran parte no unida y tenía una elevada fracción de fármaco libre en las tres concentraciones ensayadas. Después de un período de diálisis de 4 horas, el porcentaje medio de fármaco libre varió desde 73 hasta 94% en plasma de rata y 88 a 97% en plasma de perro.

Los estudios específicos que describen la distribución de 4-aminopiridina a través de la barrera sangre:cerebro, a través de la placenta, o en la leche no se han identificado. Sin embargo, en la rata, marcado con 4-aminopiridina ¹⁴C en el cerebro y el cerebelo en proporciones de tejido a la sangre de 3,07 y 1,48, respectivamente, lo que indica que 4-aminopiridina atraviesa la barrera de sangre del cerebro después de una dosis oral. 4-aminopiridina se elimina desde el cerebro a una velocidad similar a la de la sangre. En concreto, las vidas medias de eliminación de 4-aminopiridina de los tejidos del cerebro (cerebelo y el cerebro) y la sangre son similares (1,24, 1,63 y 1,21 horas, respectivamente).

Fampridina es en gran parte no unida a proteínas plasmáticas (97 a 99%). La administración de una sola dosis de 20 mg por vía intravenosa, Vd medio es de 2,6 L/kg, superando ampliamente el agua corporal total (Uges et al., 1982), similar a los valores calculados en voluntarios sanos y pacientes con SCI que reciben tabletas Fampridina-SR. El perfil de concentración plasmática-tiempo es uno de dos o tres compartimentos con una fase de distribución rápida inicial. Niveles medibles están presentes en la saliva.

Toxicología

En los estudios de toxicidad de únicos y repetidos y de administración continuada, el régimen de dosificación afectó en gran medida la tasa de mortalidad y la incidencia de signos clínicos en todas las especies estudiadas (con la posible excepción del ratón). En general, las tasas de mortalidad más altas y mayor incidencia de signos clínicos adversos se observaron cuando 4-aminopiridina se administra en una sola dosis grande en comparación con cuando la misma dosis total se administra como dos, tres, o cuatro sub-dosis igualmente divididas. Respuestas tóxicas a 4-

aminopiridina administrada por vía oral eran de aparición rápida, que se producen con mayor frecuencia en las primeras 2 horas después de la dosis.

5 Los signos clínicos evidentes después de grandes dosis únicas o dosis repetidas más bajas fueron similares en todas las especies estudiadas e incluyeron temblores, convulsiones, ataxia, disnea, pupilas dilatadas, postración, la vocalización anormal, aumento de la respiración, salivación excesiva, alteraciones de la marcha, e hiper e hipoeccitabilidad. Estos signos clínicos no fueron inesperados y representan farmacología exagerada de 4-aminopiridina.

10 En estudios clínicos controlados con el uso de Fampridina, los efectos adversos más frecuentes por sistema corporal se produjeron en el sistema nervioso, "cuerpo como un todo", y el sistema digestivo. Mareos, insomnio, parestesia, dolor, dolor de cabeza y astenia son los acontecimientos adversos del sistema nervioso más frecuentes, y náuseas es el caso más frecuente en la categoría de sistema digestivo.

15 Los acontecimientos adversos del sistema nervioso más frecuentes que se han comunicado con fampridina-SR, en pacientes con esclerosis múltiple, así como otras poblaciones, incluyendo lesión de la médula espinal, pueden clasificarse como efectos excitatorios en el sistema nervioso, lo que sería coherente con el canal de potasio de bloqueo de la actividad del compuesto. Estos efectos adversos incluyen mareos, parestesias, insomnio, trastornos del equilibrio, ansiedad, confusión y convulsiones. Mientras que un aumento de la incidencia de este tipo de eventos parece estar relacionada con la dosis moderada, la susceptibilidad de los individuos es bastante variable. El potencial para disminuir el umbral de convulsiones en personas con EM parece ser más importante que para las personas con lesión de la médula espinal, que puedan resultar de la interacción de las propiedades bloqueantes de los canales de la droga con patología cerebral EM en ciertos individuos.

25 También se describen métodos de uso de 4-aminopiridina en el tratamiento de la esclerosis múltiple y uno o más de los síntomas de los mismos; los síntomas relacionados con EM tratados de acuerdo con la descripción comprenden trastornos neuro-cognitivos y / o neuropsiquiátricos. En consecuencia, también se describen los siguientes:

30 Un método para tratar eficazmente la esclerosis múltiple a corto plazo en un paciente durante un corto plazo, inicial, o no crónica: que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente; en ciertas formas de realización el periodo es de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 día(s); 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 semanas; 1, 2, 3, o 4 meses. Se entiende que se puede continuar más allá de dicho período.

35 Un método para tratar eficazmente la esclerosis múltiple en un paciente durante un período de tiempo crónico: que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente durante un período prolongado de tiempo. También se describe un método de tratamiento de forma duradera de la esclerosis múltiple en un paciente, que comprende: la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente durante un período prolongado de tiempo. También se describe un método en el que el periodo prolongado es de al menos o más de: 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22 semanas; 3, 4, 5, 40 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o 18 meses; o 1, 2, 3, 4, 5, 6, o superior a 5 años.

También se describe un método para mantener la mejora de un síntoma de la esclerosis múltiple en un paciente, comprendiendo dicho método: la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente después de alcanzar previamente una mejora de un síntoma de la esclerosis múltiple en dicho paciente durante la administración de 4-aminopiridina.

50 También se describe un método para mantener las mejoras en una o más trastornos neuro-cognitivos, neuropsiquiátricos, cognitivos y trastornos mentales, estado de ánimo, la cognición y / o factores psiquiátricos / psicológicos, en un paciente con esclerosis múltiple que comprende la administración de una terapéuticamente cantidad eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente durante un período prolongado de tiempo.

También se describe un método para lograr una mejora sostenida en un paciente con esclerosis múltiple en un parámetro seleccionado de, por ejemplo, cualquiera de los siguientes: trastornos neuro-cognitivos, neuropsiquiátricos, cognitivos y mentales, estado de ánimo, la cognición y / o factores psiquiátricos / psicológicos; la administración continua que comprende método una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente durante un período prolongado de tiempo.

60 También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina está en un intervalo de alrededor de 10 miligramos en una composición de liberación sostenida dos veces al día. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina está en un intervalo de alrededor de 20 miligramos en una composición de liberación sostenida diaria.

65 También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} de al menos o más de: 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 ng / ml. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra una C_{minss} promedio de al menos o más de: 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 ng / ml. También se describe como se le da una cantidad de fármaco a un paciente

individual (por ejemplo, una cantidad de dosis) en la que la cantidad de dosis corresponde a una cantidad que cuando se administra a una población normativa o referencia obtiene un C_{minss} promedio de al menos o más de: 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 ng / ml. Los niveles de líquidos o tejidos (por ejemplo, C_{minss} , C_{maxss} , C_{avss}) en la población de referencia se puede hacer referencia a los valores como normativos. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} en un intervalo de aproximadamente 13 a 15 ng / ml. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} en una gama de 20 ng / ml. También se describe un C_{minss} en una gama de 20 ng / ml logra un C_{minss} de aproximadamente 20 ng / ml. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} de alrededor de 20 ng / ml; También se da a conocer, un C_{minss} de aproximadamente 20 ng / ml comprende un valor límite inferior de a partir de 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 ng / ml, y un valor límite superior de 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, o 27 ng / ml.

También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{maxss} de cualquier de los siguientes, o menos de cualquiera de los siguientes: 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, ó 20 ng / ml. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra una C_{maxss} media de cualquiera de los siguientes, o menos de cualquiera de los siguientes: 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, ó 20 ng / ml. También se describe como se le da una cantidad de fármaco a un paciente individual (por ejemplo, una cantidad de dosis) en la que la cantidad de dosis corresponde a una cantidad que cuando se administra a una población normativa o referencia obtiene un C_{maxss} promedio de los siguientes, o menos de la siguiente : 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, o 20 ng / ml. Los niveles de líquidos o tejidos (por ejemplo, C_{minss} , C_{maxss} , C_{avss}) en la población de referencia se puede hacer referencia a los valores como normativos. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{maxss} en un intervalo de aproximadamente 25 a 35 ng / ml. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{maxss} en una gama de 30 ng / ml. También se describe como un C_{maxss} en una gama de 30 ng / ml logra una C_{maxss} de aproximadamente 30 ng / ml. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{maxss} en un rango que comprende un valor límite inferior de la de 25, 26, 27, 28, 29, 30 ng / ml, y un valor de límite superior de 25 , 26,27,28,29,30,31,32,33,34 o 35 ng / ml.

También se describe una composición descrita sustancialmente en el presente documento. También se describe un método como se describe sustancialmente en la presente memoria.

También se describe un método de tratamiento de uno o más síntomas de la esclerosis múltiple se describe sustancialmente en el presente documento; estos síntomas pueden comprender uno cualquiera o más de: trastornos neuro-cognitivos, neuropsiquiátricos, cognitivos y mentales, estado de ánimo, cognición y / o factores psicológicos psiquiátricos.

Descrito aquí, se da a conocer en el presente documento un método de tratamiento de esclerosis múltiple en un paciente que comprende: la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente de tal manera que un C_{minss} en una gama de 12 ng / ml a 20 ng / ml se obtiene. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} en una gama de 20 ng / ml. También se describe un C_{minss} en una gama de 20 ng / ml logra una C_{minss} de aproximadamente 20 ng / ml. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} de alrededor de 20 ng / ml; también se da a conocer un C_{minss} de aproximadamente 20 ng / ml comprende un valor límite inferior de 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 ng / ml, y un valor límite superior de cualquiera de 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, ó 27 ng / ml. También se describe un método para tratar la esclerosis múltiple en un paciente que comprende: la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente de tal manera que un C_{minss} de al menos o más de cualquiera de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 ng / ml se obtiene. También se describe un método para tratar la esclerosis múltiple en un paciente que comprende: la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra una C_{minss} en una gama de al menos 12 ng / ml a 15 ng / ml se obtiene del paciente. También se describe un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple en un paciente que comprende: la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente tal que se obtiene una C_{minss} en una gama de al menos 13 ng / ml a 15 ng / ml.

En otra realización, un uso de acuerdo con la invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina se administra semanalmente, cada tres días, cada dos días, una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En otra realización, un uso en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina es de aproximadamente 5 miligramos de una composición de liberación sostenida dos veces al día. En otra realización, un uso en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina es de aproximadamente 7,5 miligramos en una composición de liberación sostenida dos veces al día. En otra realización, un uso en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina es de unos 10 miligramos en una composición de liberación sostenida dos veces al día. En otra realización, un uso en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina es de aproximadamente 12,5 miligramos en una composición de liberación sostenida dos veces al día. En otra realización, un uso en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina es de unos 15 miligramos en una composición de liberación sostenida dos veces al día. En otra realización, un uso en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina es de aproximadamente 17,5 miligramos en una composición de

liberación sostenida dos veces al día.

En otra realización, un uso de acuerdo con la invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina es de unos 20 miligramos en una composición de liberación sostenida una vez al día. En otra realización, un uso en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina se trata de cualquiera de 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, 15, 16, 17, 17,5, 18, 19, 20, 20,5, 21, 21,5, 22, 22,5, 23, 23,5, 24, 24,5, 25, 25,5, 26, 26,5, 27,5 miligramos en una composición de liberación sostenida una vez al día.

En otra realización, un uso de acuerdo con la invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina en una cantidad diaria total de alrededor de 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, 15, 16, 17, 17,5, 18, 19, 20, 20,5, 21, 21,5, 22, 22,5, 23, 23,5, 24, 24,5, 25, 25,5, 26, 26,5, 27,5, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 miligramos en una composición de liberación sostenida. Otro ejemplo de realización comprende la administración dos veces al día en que 15 miligramos en una composición de liberación sostenida se administra por la mañana; y 10 miligramos en una composición de liberación sostenida se administra por la noche. Otro ejemplo de realización comprende la administración dos veces al día en 12,5 miligramos en una composición de liberación sostenida administrada por la mañana; y 7,5 miligramos en una composición de liberación sostenida administrada por la noche.

También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra una media de C_{minss} de al menos o más de cualquiera de: 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 ng / ml. En una realización, se administra una cantidad de fármaco a un paciente individual (por ejemplo, una cantidad de dosis) en la que la cantidad de dosis se corresponde a una dosis que cuando se administra a una población normativa o referencia obtiene un C_{minss} promedio de al menos o más que cualquiera de: 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 ng / ml; los niveles plasmáticos (por ejemplo, C_{minss} , C_{maxss} , C_{avss}) en la población de referencia se pueden denominar como valores normativos.

También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un promedio C_{maxss} de, o menos de cualquiera de: 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, o 20 ng / ml. En una realización, se administra una cantidad de fármaco a un paciente individual (por ejemplo, una cantidad de dosis) en la que la cantidad de dosis se corresponde a una dosis que cuando se administra a una población normativa o referencia obtiene un C_{maxss} promedio de, o menos de cualquiera de : 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, o 20 ng / ml; los niveles plasmáticos (por ejemplo, C_{minss} , C_{maxss} , C_{avss}) en la población de referencia se pueden denominar como valores normativos.

También se describe una composición descrita sustancialmente en el presente documento. También se describe un método como se describe sustancialmente en la presente memoria. También se describe un método de tratamiento de uno o más síntomas de la esclerosis múltiple que se describe sustancialmente en el presente documento; estos síntomas pueden comprender uno cualquiera o más de: trastornos neuro-cognitivos, neuropsiquiátricos, cognitivos y mentales, estado de ánimo, la cognición y / o factores psicológicos psiquiátricos.

En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina es un régimen de dosificación estable o constante o invariable o inalterada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina que se administra en un patrón uniforme (por ejemplo, una cantidad de miligramos o cantidad de miligramos en particular en momentos concretos del día, por ejemplo, puede haber una dosis más alta por la mañana y una dosis más baja por la tarde o viceversa) y en un horario uniforme (por ejemplo, dos veces al día), en el que no hay cambios en la cantidad de la dosis o el horario se produce durante el régimen de dosificación estable o constante o invariable. Tal como se usa en el presente documento, los términos "estables" o "constantes" o "uniforme" o "invariables" o "inquebrantables" o "no alterados" son sinónimos menos que el contexto indique claramente lo contrario. Es de entenderse que, por ejemplo, el incumplimiento del paciente ocasional o desviación de un curso de otra manera estable, constante, consistente, que no cambia, firme, o inalterada de tratamiento está dentro de la definición de dicho tratamiento. En ciertas realizaciones, ninguna titulación (si un aumento o disminución) de la dosis (por ejemplo, cantidad miligramo) de 4-aminopiridina se produce durante la totalidad del régimen de dosificación estable. En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina es de 10 miligramos de una composición de liberación sostenida. En ciertas realizaciones, la composición de liberación sostenida puede ser administrada dos veces al día. En ciertas realizaciones, la composición de liberación sostenida puede ser administrada una vez al día. Estos métodos también pueden comprender la administración de 4-aminopiridina en o a un nivel terapéutico (como C_{minss}) o rango (tal como una gama C_{minss}) de acuerdo con la presente invención.

Los métodos descritos en este documento permiten el mantenimiento de la mejora de un síntoma, el parámetro, característica, el valor, la búsqueda o manifestación de la esclerosis múltiple en un paciente, donde tal síntoma, parámetro característico, el valor, la búsqueda o manifestación fue previamente efectivamente dirigida por 4-aminopiridina, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente (después de alcanzar previamente una mejora de tales síntomas, el parámetro, característica, el valor, la búsqueda o manifestación). En una realización, el parámetro que se mantiene es capacidad neuro-cognitiva y / o neuropsiquiátrica. El período anterior de la eficacia puede ser 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 semanas; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 meses; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más de 10 años.

Estado mental y cognición:

La disfunción neurocognitiva es un problema importante en muchas enfermedades neurológicas, como la afectación desmielinizante, lesión cerebral traumática, parálisis cerebral o encefalopatía post-radiación. Anteriormente, aminopiridinas se han investigado por sus efectos sobre la cognición en pacientes con enfermedades neurológicas. En particular, aminopiridinas han sido evaluadas en condiciones tales como EM que implican procesos neuropatológicos desmielinizantes y la enfermedad de Alzheimer que involucra diferentes mecanismos neuropatológicos. Los resultados del estudio hasta la fecha no han sido definitivamente positivos o negativos.

La disfunción cognitiva, por ejemplo, es una de las causas más frecuentes de discapacidad en la EM (véase, por ejemplo, Rao SM, et al Neurología 1991; 41: 692-696). Los resultados de estudios de resonancia magnética funcional sobre la cognición han demostrado un retraso significativo en el procesamiento de información debido a las áreas de desmielinización (volumen de lesión T2) romper el procesamiento de una zona del cerebro a otra. (Bobholz JA, et al Neurología 2006; 67: 1640-45) Sin embargo, un estudio previo con 4-aminopiridina no mostraron beneficio de la función cognitiva en pacientes con EM. (. Smits RC, et al. Neurología 1994; 44: 1701-1705).

Se describe por primera vez en el presente documento un régimen que facilita la mejora y / o la estabilización en una o más funciones del cerebro mediante la utilización de una aminopiridina, por ejemplo, 4AP, fampridina o Fampridina-SR en la EM. En particular, un régimen de dosificación se describe que se encuentra para obtener uno o más mejoras en la función neuro-cognitiva o una reducción en las complicaciones neuropsiquiátricas relacionadas comúnmente observadas en los pacientes; condiciones neuropsiquiátricas relacionadas incluyen condiciones tales como la depresión, libido alterada, euforia o fatiga.

La identificación o la selección del paciente:

En una realización preferida de la exposición, se proporcionan los pacientes, identificados o diagnosticados que tienen al menos uno de: una condición desmielinizante, lesiones cerebrales traumáticas, parálisis encefalopática, o después de la radiación; y qué pacientes también tienen una deficiencia o alteración en la función cerebral, tales como disminución de la capacidad neuro-cognitiva. La necesidad de mejorar la función neurocognitiva (y problemas neuropsiquiátricos relacionados) es un área de especial interés, especialmente para los pacientes con enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple. La alteración de la función cerebral también puede incluir condiciones neuro-psiquiátricas relacionadas con la enfermedad (s), tales como la depresión, alteración de la libido, la euforia o la fatiga. A los pacientes que tienen EM se administran a continuación una composición y un régimen de dosificación de acuerdo con la presente invención.

Los regímenes de dosificación:

Una descripción simplificada de las conexiones neuromusculares comprende: una neurona motora cortical, una neurona motora vertebral y un músculo. En contraste, no hay tal forma sencilla de realización para la anatomía involucrada en las funciones neuro-cognitivas y los diversos aspectos de la misma. Funciones neuro-cognitivas y las condiciones neuro-psiquiátricas relacionadas, son fenómenos más difusos e integrados. En consecuencia, los regímenes empleados previamente para, por ejemplo, las terapias neuromusculares no son dispositivos de la dosificación terapéutica para las funciones neuro-cognitivas o condiciones neuro-psiquiátricas relacionadas.

En vista de la naturaleza compleja e integrada de neuro-cognitivo y fenómenos neuropsiquiátricos relacionados, que se da a conocer en el presente documento que no es un mérito particular y el valor para gestionar la gama de valores de concentración aminopiridina estado estacionario, por ejemplo, en el plasma, y en particular dentro de la sangre: la barrera hematoencefálica, en el tejido del SNC y / o en el LCR. En una realización preferida, el control requerido se consigue mediante la prescripción, dosificación, administración, consunción, y / o el uso de una composición tal como una aminopiridina, fampridina, o Fampridina-SR. En una realización, la Fampridina-SR se dosifica en una puja o cada protocolo de dosificación de 12 horas. En realizaciones particulares, las dosis de 15, 12,5, 10, 7,5, 5 o 2,5 mg de Fampridine-SR son formas de realización de la invención.

Se da a conocer por primera vez en este documento que ciertos efectos secundarios que se producen tras la administración de aminopiridina, como fampridina, son particularmente problemáticos cuando el efecto primario deseado por el fármaco es una mejora o estabilización en un parámetro neuro-cognitivo o neuropsiquiátrico relacionado. Por ejemplo, aminopiridinas provocan ciertos efectos secundarios relacionados con neurológicos como temblores, ansiedad, confusión, convulsiones, ataxia, hiperexcitabilidad, hipo-excitabilidad, insomnio, dolor de cabeza, astenia, mareos, trastornos del equilibrio, y / o parestesias; estos efectos secundarios tienden a ser más comunes a medida que aumenta la dosis. Estos efectos, aunque no se desea, no son necesariamente directamente en contra de, por ejemplo, un efecto neuromuscular deseado. Cuando, sin embargo el efecto deseado es uno psiquiátrico neuro-cognitivo o neurológico, ahora se apreciará que la gestión de estos efectos no deseados es particularmente importante para un resultado eficaz. No hay impacto negativo de los efectos secundarios con respecto a los beneficios deseados neuro-cognitivos / neuropsiquiátricos obtenidos de la dosificación con aminopiridinas, como fampridina. Muchos de los efectos secundarios, cuando se administre aminopiridinas son

variables de confusión cuando se evalúa la eficacia de estos fármacos en el contexto de los trastornos neuropsiquiátricos y neuro-cognitivos relacionados. Los usos de la invención son particularmente importantes en la reducción de estos efectos secundarios cuando el tratamiento de problemas psiquiátricos / neuro-cognitivos en los pacientes de la invención; variable de confusión (s) en la consecución de eficacia se evitan de acuerdo con la presente invención.

En una realización preferida de la presente invención, a un paciente en necesidad de tratamiento, según se aprecia por un experto ordinario en la técnica, se le proporciona Fampridina-SR. Se instruye al paciente de tomar el medicamento dos veces al día. Generalmente, se instruye al paciente para tomar el fármaco en una dosis en un rango entre 2.0 y 13.0 mg de Fampridina-SR. A menudo, la dosis se selecciona de Fampridina-SR mg 2,5, 5,0, 7,5, 10 o 12.5. En una realización preferida, la cantidad de Fampridina-SR es de 10 mg. En otra realización, una formulación que comprende 4AP se proporciona a un paciente en una cantidad que se encontró para alcanzar la concentración plasmática provocada por la administración en estado estacionario de 4AP en una población normativa.

En una forma de realización alternativa de dosificación, una cantidad suficiente de aminopiridina, como fampridina, se proporciona de tal manera que provoca niveles de estado estacionario que están dentro de la gama que se obtenga mediante el uso de Fampridina-SR de acuerdo con la invención. En una realización, estos valores de estado estacionario se delimitan con una concentración máxima en estado estacionario (C_{maxss}) y la concentración mínima en estado de equilibrio (C_{minss}). Los valores de estado estacionario pueden ser niveles en plasma, niveles en el lado del cerebro de la sangre: barrera del cerebro, o los niveles en el tejido cerebral o en el LCR. Preferiblemente, estos son los niveles de plasma.

En otra realización, una cantidad suficiente de aminopiridina, como por ejemplo 4-aminopiridina, se proporciona para provocar niveles de estado estacionario que difieren no más de aproximadamente 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4,5, 4, 3,5, 3, 2,5, 2, 1,5 o 1% a partir de (C_{maxss}) y (C_{minss}) obtenido mediante el uso de Fampridina-SR de acuerdo con la invención. Los valores de estado estacionario pueden ser los niveles en plasma, niveles en el lado del cerebro de la sangre: la barrera hematoencefálica, o los niveles en el LCR. En una realización particular estos son los niveles de plasma.

En otra realización, una cantidad suficiente de una aminopiridina, como por ejemplo 4-aminopiridina, se proporciona para provocar niveles de estado estacionario que difieren no más de aproximadamente 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1% del nivel de estado estacionario medio (C_{avss}) obtenido mediante el uso de Fampridina-SR. Los valores de estado estacionario pueden ser los niveles en plasma, niveles en el lado del cerebro de la sangre: la barrera hematoencefálica, o los niveles en el LCR. Preferiblemente, estos son los niveles de plasma.

Por otra parte, teniendo en cuenta la naturaleza compleja e integrada de fenómenos neuro-cognitivos y neuropsiquiátricos relacionados, se da a conocer en el presente documento que para ciertos pacientes existe un especial mérito y valor para el tratamiento de acuerdo con la invención para un tiempo suficiente en que los cambios en el estado mental pueden resolver. Se entiende actualmente que este marco de tiempo es el subproducto de la naturaleza integrada de la función cerebral de nivel más alto, y los complejos de alojamiento hechos por diversos componentes de la anatomía relevante a la terapéutica administrada como aminopiridinas. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el tratamiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o más de 12 semanas. En ciertas realizaciones, el tratamiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o más de 18 meses.

La descripción se refiere a métodos de uso de 4-aminopiridina en el tratamiento de la esclerosis múltiple, y en particular los efectos / síntomas neuro-cognitivos / neuropsiquiátricos de los mismos. Tales aspectos de esta descripción incluyen los siguientes:

Un método para tratar eficazmente la esclerosis múltiple (por ejemplo, / efectos neuropsiquiátricos / síntomas neuro-cognitivos) en un paciente durante un período de tiempo crónico: que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4 -aminopyridina a dicho paciente durante un período prolongado de tiempo. También se describe un método de tratamiento de forma duradera de la esclerosis múltiple en un paciente: que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente durante un período prolongado de tiempo. También se describe un método en el que el periodo prolongado es de al menos o más de: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22 semanas; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o 18 meses; o 1, 2, 3, 4, 5, 6, o superior a 5 años.

También se describe un método para mantener la mejora de un síntoma de la esclerosis múltiple en un paciente (por ejemplo, una mejora neuro-cognitiva / neuro-psiquiátrica), comprendiendo dicho método: la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente después de alcanzar previamente una mejora de un síntoma de la esclerosis múltiple en dicho paciente durante la administración de 4-aminopiridina. También se describe un método para mantener una capacidad mejorada neurocognitiva / neuropsiquiátrica en un paciente con esclerosis múltiple que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente durante un período prolongado de tiempo. También se describe un método para lograr una mejora

sostenida en la capacidad neuro-cognitiva o neuropsiquiátrica en un paciente con esclerosis múltiple que comprende la administración continua de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente durante un período prolongado de tiempo. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina es de 10 miligramos de una composición de liberación sostenida dos veces al día. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} de al menos o más de: 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 ng / ml. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra una C_{minss} promedio de al menos o más de: 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 ng / ml. También se describe que se le da una cantidad de fármaco a un paciente individual (por ejemplo, una cantidad de dosis) en la que la cantidad de dosis corresponde a una cantidad que cuando se administra a una población normativa o referencia obtiene un C_{minss} promedio de al menos o más de: 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 ng / ml. Los niveles de líquidos o tejidos (por ejemplo, C_{minss} , C_{maxss} , C_{avss}) en la población de referencia se puede hacer referencia a los valores como normativos. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} en un intervalo de aproximadamente 13 a 15 ng / ml. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} en un intervalo de aproximadamente 10 a 17 ng / ml. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} en un intervalo de aproximadamente 12 a 16 ng / ml. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} en un intervalo de aproximadamente 12 a 22 ng / ml. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} en una gama de 20 ng / ml. También se describe, un C_{minss} en una gama de 20 ng / ml logra una C_{minss} de aproximadamente 20 ng / ml. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} de alrededor de 20 ng / ml; también da a conocer que un C_{minss} de aproximadamente 20 ng / ml comprende un valor de límite inferior de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 ng / ml, y un valor de límite superior de 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29 o 30 ng / ml. Se describe aquí una composición como se describe sustancialmente en la presente memoria. Se da a conocer en el presente documento un método como se describe sustancialmente en la presente memoria. También se describe un método para aumentar la capacidad neuro-cognitiva, la capacidad neuropsiquiátrica, la capacidad del estado mental o la capacidad cognitiva como se describe sustancialmente en la presente memoria. También se describe un método de tratamiento de los síntomas de la esclerosis múltiple, como se describe sustancialmente en la presente memoria.

También se describe que hay un método de tratamiento de la esclerosis múltiple, tales como deficiencias neuro-cognitivas o neuropsiquiátricas del mismo, en un paciente que comprende: la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente de tal manera que un C_{minss} en un rango de 11 ng/ml a 20 ng / ml, 10 ng / ml a 18 ng / ml, 12 ng / ml a 17 ng / ml, o, 11 ng / ml a 21 ng. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} en un rango de 20 ng / ml. También se describe que un C_{minss} en un rango de 20 ng / ml logra una C_{minss} de aproximadamente 20 ng / ml. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} de alrededor de 20 ng / ml; también da a conocer que un C_{minss} de aproximadamente 20 ng / ml comprende un valor de límite inferior de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 ng / ml, y un valor límite superior de 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, ó 27 ng / ml. También se describe un método para tratar la esclerosis múltiple en un paciente que comprende: la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente de tal manera que un C_{minss} de al menos o más de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 ng / ml se obtiene. También se describe un método para tratar la esclerosis múltiple en un paciente que comprende: la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente de tal manera que un C_{minss} en un rango de al menos 12 ng / ml, 13 ng / ml o 15 ng / ml se obtiene. También se describe un método para tratar la esclerosis múltiple en un paciente que comprende: la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente de manera que un C_{minss} en un rango de al menos 10 ng / ml a 18 ng / ml, 10 ng / ml a 16 ng / ml, 11 ng / ml a 15 ng / ml, 12 ng / ml a 14 ng / ml, o 13 ng / ml a 15 ng / ml se obtiene. También se describe un método en el que se administra dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina es de 10 miligramos de una composición de liberación sostenida dos veces al día. También se describe un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra una C_{minss} promedio de al menos o más de: 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 ng / ml. También se describe como se le da una cantidad de fármaco a un paciente individual (por ejemplo, una cantidad de dosis) en la que la cantidad de dosis es o corresponde a una dosis que se administra a una población normativa o referencia obtiene un C_{minss} promedio de al menos o más de: 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 ng / ml; los niveles plasmáticos (por ejemplo, C_{minss} , C_{maxss} , C_{avss}) en la población de referencia se pueden denominar como valores normativos.

También se describe que hay un método de preparación de un medicamento de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, tal como un deterioro neuro-cognitivo o neuro-psiquiátrico del mismo, en un paciente que comprende la preparación de un medicamento para administrarse como una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente de tal manera que un C_{minss} en un rango de 11 ng / ml a 20 ng / ml, 10 ng / ml a 18 ng / ml, 12 ng / ml a 17 ng / ml, o bien, se obtuvieron 11 ng / ml a 21 ng / ml. También se describe como la preparación de un medicamento para uso en un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} en un rango de 20 ng / ml. También se describe como un C_{minss} en un rango de 20 ng / ml logra un C_{minss} de aproximadamente 20 ng / ml. También se describe como la preparación de un

medicamento para uso en un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} de alrededor de 20 ng / ml; también da a conocer, un C_{minss} de aproximadamente 20 ng / ml comprende un valor de límite inferior de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 ng / ml, y un valor límite superior de 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, ó 27 ng / ml. También se describe un método para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple en un paciente que comprende: la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente de tal manera que un C_{minss} de al menos o más de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 ng / ml se obtiene. También se describe un método para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple en un paciente que comprende: la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente de tal manera que un C_{minss} en un rango de al menos 12 ng / ml, 13 ng / ml o 15 ng / ml se obtiene. También se describe un método para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple en un paciente que comprende: la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a dicho paciente de tal manera que un C_{minss} en un rango de al menos 10 ng / ml a 18 ng / ml, 10 ng / ml a 16 ng / ml, 11 ng / ml a 15 ng / ml, 12 ng / ml a 14 ng / ml, o 13 ng / ml a 15 ng / ml se obtiene. También se describe un método de preparación de un medicamento para uso en un método de tratamiento de la EM en el que se administra cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. También se describe un método de preparación de un medicamento para uso en un método en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina es de 10 miligramos de una composición de liberación sostenida dos veces al día. También se describe un método de preparación de un medicamento para uso en un método de tratamiento en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina logra un C_{minss} promedio de al menos o más de: 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 ng / ml. También se describe un método de preparación de un medicamento para uso en el tratamiento en el que se le da una cantidad de fármaco a un paciente individual (por ejemplo, una cantidad de dosis) en la que la cantidad de dosis es o corresponde a una dosis que cuando se administra a una población normativa o referencia obtiene una C_{minss} promedio de al menos o más de: 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 ng / ml; los niveles plasmáticos (por ejemplo, C_{minss} , C_{maxss} , C_{avss}) en la población de referencia se pueden denominar como valores normativos.

También se describe una composición descrita sustancialmente en el presente documento. También se describe un método que se describe sustancialmente en la presente memoria. También se describe un método para aumentar la capacidad de caminar tal como se describe sustancialmente en la presente memoria. También se describe un método de tratamiento de los síntomas de la esclerosis múltiple, como se describe sustancialmente en la presente memoria.

Formulaciones y Administración

Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación que se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención están dictadas por y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular a ser realizadas y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la capitalización de tal compuesto terapéutico para el tratamiento de un estado seleccionado en un paciente. Formas de dosificación unitarias pueden ser comprimidos o blísters. En cierta Protocolos de administración a un paciente se puede utilizar más de una dosis única de unidad a la vez, por ejemplo, consumir dos tabletas contenidas en ampollas separadas de un paquete de ampolla.

Los compuestos activos se administran a una dosificación terapéuticamente eficaz suficiente para tratar un estado asociado con una condición en un paciente. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" reduce preferiblemente la cantidad de síntomas de la enfermedad en el paciente en al menos aproximadamente 20%, más preferiblemente en al menos aproximadamente 40%, incluso más preferiblemente en al menos aproximadamente 60%, y aún más preferiblemente en al menos aproximadamente 80% con respecto a sujetos no tratados. Por ejemplo, la eficacia de un compuesto puede evaluarse en un sistema de modelo animal que puede ser predictivo de la eficacia en el tratamiento de la enfermedad en los seres humanos, tales como los sistemas de modelo descritos en este documento.

La cantidad de dosificación efectiva de un compuesto de la presente descripción o composición que comprende un compuesto de la presente descripción se administra a un sujeto puede determinarse por factores físicos y fisiológicos tales como la edad, el sexo, el peso corporal, la gravedad de la condición, el tipo de enfermedad que se está tratando, las intervenciones terapéuticas previas o simultáneas, idiopático del sujeto y de la vía de administración. Estos factores pueden determinarse por un experto en la materia. El practicante responsable de la administración típicamente determinará la concentración de ingrediente activo en una composición adecuada y la dosis para el sujeto individual. La dosificación puede ser ajustada por el médico individual en caso de cualquier complicación.

Los tratamientos de combinación

Las composiciones y usos de la presente invención se pueden utilizar en el contexto de un número de aplicaciones terapéuticas o profilácticas. Con el fin de aumentar la eficacia de un tratamiento con las composiciones de la presente invención, por ejemplo, aminopiridinas, o para aumentar la protección de otra terapia (segundo tratamiento), puede ser deseable combinar estas composiciones y utiliza con otros agentes y métodos eficaces en el tratamiento, la mejora o la prevención de enfermedades y condiciones patológicas, por ejemplo, disfunciones cognitivas o deficiencias o disfunciones psiquiátricas o impedimentos.

[0097] Varias combinaciones; por ejemplo, una aminopiridina o un derivado o análogo de la misma, es "A" y la terapia secundaria (por ejemplo, inhibidores de la colinesterasa tales como donepezil, rivastigmina y galantamina) es "B", ciclos de combinación no limitativos incluyen:

A / B / A	B / AB B / B / A	A / A / B	A / B / B B / A / A	A / B / B / B	B / B / A / A
	A		A		
B / B / B / A	B / B / A / B	A / A / B / B	A / B / A / B	B / A / B / B	A / B / A / A
B / A / B / A	B / A / AB	A / A / A / B	B / A / A / A	A / B / B / A	A / A / B / A

La administración de una composición de la presente invención a un sujeto va a seguir los protocolos generales para la administración que se describe en este documento, y también se seguirá los protocolos generales para la administración de una terapia secundaria en particular, teniendo en cuenta la toxicidad, si la hay, del tratamiento. Se espera que los ciclos de tratamiento se repetirán según sea necesario. También se contempla que las diversas terapias estándares se pueden aplicar en combinación con las terapias descritas.

Los tratamientos o terapias secundarias para el deterioro cognitivo incluyen: compuestos anti-psicóticos (por ejemplo, Ziprasidona, olanzapina, clozapina, risperidona, sertindol, aripiprazol cd quetiapina, amisuiprida, paliperidona, bifeprunox); inhibidores de la colinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina y galantamina); y agonistas de los receptores nicotínicos o antagonistas (por ejemplo, la vareniclina, derivados de azaindol-etilamina como se describe en la patente de US N° 5.977.131).

Los siguientes ejemplos se dan con el propósito de ilustrar diversas realizaciones de la invención y no están destinados a limitar la presente invención de ninguna manera. Un experto en la técnica apreciará fácilmente que la presente invención está bien adaptada para llevar a cabo los objetos y obtener los fines y ventajas mencionadas, así como los objetos, fines y ventajas del presente documento inherente. Los presentes ejemplos, junto con los métodos descritos aquí son actualmente representativos de realizaciones preferidas, son ejemplares y no pretenden ser limitaciones en el alcance de la invención. Los cambios en la misma y otros usos que están comprendidos dentro de la invención como se define por el alcance de las reivindicaciones se les ocurrirán a los expertos en la técnica.

Advertencias, limitaciones negativas, exclusiones:

Por otra parte, las realizaciones de usos de acuerdo con la invención se puede excluir específicamente realizaciones que comprenden la administración a unos 10 mg de una formulación de liberación sostenida de 4-aminopiridina en una base dos veces al día. Las realizaciones de usos de acuerdo con la invención pueden excluir específicamente realizaciones que comprenden la administración de aproximadamente 17,5 mg de una formulación de liberación sostenida de 4-aminopiridina en una base dos veces al día. Las realizaciones de usos de acuerdo con la invención pueden excluir específicamente realizaciones que comprenden la administración de forma dos veces al día, cantidades de una formulación de liberación sostenida de 4-aminopiridina en intervalo de aproximadamente 10 a 17,5 mg (para mayor claridad esto produce una dosis diaria total de 10 a 35 mg de 4-aminopiridina).

Las realizaciones de usos de acuerdo con la invención pueden excluir específicamente realizaciones que comprenden la administración de una cantidad diaria total de una formulación de oferta de aminopiridina de liberación sostenida de aproximadamente 20 mg. Las realizaciones de usos de acuerdo con la invención pueden excluir específicamente realizaciones que comprendan la administración de una cantidad diaria total de una formulación de oferta de aminopiridina de liberación sostenida de alrededor de 35 mg. Las realizaciones de usos de acuerdo con la invención pueden excluir específicamente realizaciones que comprenden la administración de una cantidad diaria total de una oferta de formulación de aminopiridina de liberación sostenida en cualquier cantidad en un intervalo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 35 mg de formulación de liberación sostenida de ácido 4-aminopiridina.

Las realizaciones de usos de acuerdo con la invención se puede excluir específicamente realizaciones en las que los síntomas son el caminar, la capacidad de caminar, aumento de la velocidad de caminar, la mejora de la velocidad al caminar, o la espasticidad: realizaciones de usos de acuerdo con la invención pueden excluir específicamente realizaciones en las que el síntoma mejorado se manifiesta en las extremidades inferiores. Las realizaciones de usos de acuerdo con la invención se excluyen específicamente formas de realización en las que el síntoma mejorado es la espasticidad de manifiesto en las extremidades inferiores. Las realizaciones de usos en conformidad con la invención pueden excluir específicamente realizaciones en las que el síntoma es la mejora del tono muscular se

manifiesta en las extremidades inferiores. Las realizaciones de usos de acuerdo con la invención pueden excluir específicamente realizaciones en las que el síntoma mejorado es la fuerza muscular que se manifiesta en las extremidades inferiores. En ciertas realizaciones, el síntoma mejorado no es uno o más de: caminar, la capacidad de caminar, la velocidad de caminar, el tono muscular de las extremidades inferiores, la fuerza muscular de las extremidades inferiores y / o espasticidad inferior de las extremidades. En ciertas realizaciones, el síntoma mejorado no es la cognición. En ciertas realizaciones, el síntoma mejorado no es la espasticidad.

Por consiguiente, en cada una de las realizaciones expuestas en el presente documento, otras realizaciones pueden comprender una limitación negativa o una advertencia o condición de que se excluye realizaciones que comprenden la administración a unos 10 mg de una formulación de liberación sostenida de 4-aminopiridina en una base de dos veces al día; formas de realización que comprenden la administración de alrededor de 17,5 mg de una formulación de liberación sostenida de 4-aminopiridina en una base de dos veces al día; realizaciones que comprenden la administración de cualquier cantidad en un intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 17,5 mg de una formulación de liberación sostenida de 4-aminopiridina en una base de dos veces al día; o no se administra una cantidad total diaria de una formulación de la oferta de aminopiridina de liberación sostenida de aproximadamente 20 mg; o no se administra una cantidad total diaria de una formulación de la oferta de aminopiridina de liberación sostenida de alrededor de 35 mg; o no se administra una cantidad diaria total de una formulación de oferta de aminopiridina de liberación sostenida en cualquier cantidad en un intervalo de aproximadamente 20 a 35 mg de formulación de liberación sostenida de 4-aminopiridina, o donde el síntoma mejorado o tratado no es caminar, no es la capacidad de caminar, no es un aumento de la velocidad de caminar, no es la mejora de la velocidad de caminar, no es cognición y / o no es espasticidad; donde el síntoma mejorado o tratado no se manifiesta en las extremidades inferiores; donde el síntoma mejorado o tratado no es la espasticidad de manifiesto en las extremidades inferiores; donde el síntoma mejorado o tratado no es el tono muscular de manifiesto en las extremidades inferiores; donde el síntoma mejorado o tratado no es la fuerza muscular que se manifiesta en las extremidades inferiores.

EJEMPLOS:

Ejemplo 1: El uso de Fampridina-SR para mejorar el funcionamiento cognitivo y / o función psiquiátrica

Fampridina se ha demostrado que mejora la deambulación en grandes estudios controlados en la esclerosis múltiple (EM). Se propone que el mecanismo de acción sea a través de bloques de los canales de potasio a lo largo de los axones de mielina. En los estudios de la disfunción cognitiva en pacientes con EM con deterioro de la función neuropsicológica, estudios de fMRI han demostrado que hay un retraso de la conducción a través de segmentos de mielina.

Fampridina, cuando se dosifica correctamente, mejora la función neurocognitiva y / o neuro-psiquiátrica; esto se cree que se produce mediante la mejora de la velocidad de conducción en la interconexión de las neuronas implicadas en la función cognitiva y / o psiquiátrica en las regiones corticales y subcorticales del cerebro.

Un estudio longitudinal, de varios años, neuropsicológico (NP) ha tenido lugar en la cognición en pacientes con EM que se ponen a prueba específicamente para los déficits NP típicos de la EM; en general, la prueba se realiza cada uno a dos años. La batería NP constaba de ocho (8) pruebas, que se calificaron como: no deteriorados = 0 o menoscabo = 0,11 (> 1 SD de la norma); las ocho pruebas que constituían el Protocolo de Evaluación Cognitiva para EM se exponen en la Figura 2.

Un individuo se consideraba con deterioro cognitivo para los propósitos de análisis si la puntuación total de las ocho (8) pruebas era $\geq 0,44$ (Wilken JA, et al. Mult Scler 2003; 9: 119-127). Se utilizó el Inventario-II de Depresión de Beck (BDI-II) de excluir a cualquier persona con depresión clínicamente significativa.

Un subgrupo de los pacientes en el estudio longitudinal también comenzaron a usar el medicamento Fampridina-SR. En consecuencia, una revisión retrospectiva se llevó a cabo en pacientes en un estudio abierto Fampridina-SR que tenía pruebas de NP hechas a diferencia de al menos 6 meses. El subconjunto de los pacientes revisados había recibido Fampridina-SR durante al menos 3 meses.

De este modo, los pacientes con EM con deterioro cognitivo que participaron en ciertos estudios de Fampridina-SR (por ejemplo, MS-F203 y MS-F204), y que también habían tomado una batería neuropsicológica completa antes de comenzar la parte ciega del estudio y que habían adoptado una batería neuropsicológica de repetición de al menos 3 meses después de haber sido inscritas en los estudios de extensión abierta, se identificaron. Una calificación de deterioro se asigna a cada paciente en función de los resultados de cada una de las ocho pruebas neuropsicológicas específicas para los déficits cognitivos típicos en la EM.

Los resultados de los diez pacientes que recibieron pruebas neuropsicológicas antes de entrar en cualquiera de los estudios de Fampridina-SR de MS-F203 o MS-F204 se exponen en la Figura 3. Estos pacientes a partir de entonces habían repetido las pruebas neuropsicológicas, después de que hubieran empezado tratamiento de Fampridina-SR de etiqueta abierta de 10 mg dos veces al día durante más de tres meses. Es de destacar que los 10 pacientes tenían un pre-estudio de prueba NP válido y una prueba de seguimiento NP después de tres (3) meses a

un (1) año de tratamiento con Fampridina-SR sin un cambio en la terapia modificadora de la enfermedad u otros medicamentos concomitantes significativos. De estos 10 pacientes, seis (6) mejoraron cognitivamente, dos (2) se mantuvieron sin cambios, y dos (2) disminuyeron; mejoría media = $-0,183 \pm 0,137$; $P = 0,05$ (valor negativo significa mejora).

5 De estos 10 pacientes, seis (6) mostraron una mejoría significativa en la cognición, dos (2) se mantuvieron sin cambios, y (2) mostraron disminución leve, no es incompatible con la disminución de la función cognitiva normal, visto a medida que progresa la EM. En general, las votaciones por deterioro de los 10 pacientes mostraron una
 10 mejoría cuando la Fampridina-SR en comparación con su estado de pre-tratamiento ($p = 0,05$). Fampridina-SR era útil como tratamiento sintomático en los pacientes con EM con deterioro cognitivo. Los pacientes y sus familiares han informado de mejora de la función NP, tales como la capacidad de mantener una conversación, mantener la corriente de un tema específico, y completar un pensamiento o tarea. El análisis retrospectivo de un pequeño número de pacientes mostraron una mejoría en las pruebas de NP.

15 Ejemplo 2 - Equipos:

Los equipos también se describen. El equipo puede comprender un recipiente externo o un recipiente configurado para recibir uno o más recipientes interiores / contenedores, utensilios y / o instrucciones. Un receptáculo de la divulgación puede ser una botella, paquete de ampolla, o caja configurada para contener, por ejemplo, píldoras,
 20 cápsulas o comprimidos de la invención. Una composición de la invención puede estar comprendida dentro de un receptáculo de la descripción. Un receptáculo de la divulgación puede contener una cantidad suficiente de una composición de la invención útiles para múltiples dosis, o puede ser en la unidad o en forma de dosis única. Un utensilio de acuerdo con la divulgación puede comprender artículos para la administración del fármaco, tal como un parche, aparato de inhalación, recipiente de fluido, taza, jeringa o aguja. Equipos de la descripción generalmente
 25 comprenden instrucciones para la administración de acuerdo con la presente descripción. Cualquier modo de administración se expone en el presente documento o soportado puede constituir una parte de las instrucciones. Las instrucciones indican que la composición de la invención debe tomarse dos veces al día. Las instrucciones indican que la composición de la invención es en comprimidos de 10 mg de 4AP de liberación sostenida y que el paciente debe tomar una tableta de 10 mg dos veces al día. Las instrucciones se pueden fijar a cualquier recipiente /
 30 receptáculo de la divulgación. Alternativamente, las instrucciones se pueden imprimir o estampar o formar como un componente de un receptáculo de la descripción. Un equipo también incluirá instrucciones para el empleo de los componentes del equipo también el uso de cualquier otro reactivo no incluido en el equipo. Se contempla que tales reactivos son formas de realización de los equipos de la descripción. Las instrucciones pueden incluir, por ejemplo, información acerca de tomar las pastillas con líquidos o alimentos. Tales equipos, sin embargo, no se limitan a los
 35 elementos particulares identificados anteriormente y pueden incluir cualquier reactivo utilizado directa o indirectamente en el tratamiento de la disfunción cognitiva o deterioro cognitivo.

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

- 5 1. Una composición de liberación sostenida de 4-aminopiridina para su uso en un método de dosificación para mejorar al menos un parámetro neurocognitivo o neuropsiquiátrico en un paciente, en el que el paciente tiene esclerosis múltiple.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reclamación 1, en el que el paciente es humano.
- 10 3. La composición para su uso de acuerdo con la reclamación 1 o 2, dicha composición que se administra dos veces al día en una dosis de 10 miligramos de 4-aminopiridina.
4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reclamaciones 1-3, en la que la composición está en la forma de un comprimido, una píldora o una cápsula.
- 15 5. La composición para uso de acuerdo con la reclamación 4, en la que la composición está en la forma de un comprimido.
- 20 6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reclamaciones 1-5, en la que el parámetro neurocognitivo o neuropsiquiátrico es analizable por una prueba neuropsicológica, en la que el ensayo neuropsicológico es Digit Span Subtest de la Wechsler Adult Intelligence Scale-III, Stroop Color y Word Test, Letter-Number Sequencing Subtest de la Wechsler Adult Intelligence Scale-III, Paced Auditory Serial Addition Test-Revised; California Verbal learning Test-II, Logical Memory Subtest de la Wechsler Memory, Controlled Oral Word Association Test o North American Reading Test.
- 25 7. La composición para su uso de acuerdo con la reclamación 6, en la que el parámetro neurocognitivo o neuropsiquiátrico es un deterioro en la capacidad de atención, un deterioro en la memoria de trabajo, un deterioro en la memoria en el que el deterioro de la memoria es un deterioro en la memoria inmediata y / o retraso de la recuperación, una alteración en la velocidad de procesamiento de la información y / o filtración de información irrelevante, una alteración en la fluidez verbal y / o la velocidad de recuperación de palabras, o un deterioro en la capacidad para aprender nueva información y / o capacidad de retener la información aprendida .
- 30 8. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reclamaciones 1-5, en la que el parámetro neurocognitivo o neuropsiquiátrico es depresión, libido alterada o euforia.
- 35 9. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reclamaciones 1-8, en la que el paciente ha sido diagnosticado con un deterioro o alteración de la función cerebral incluyendo una condición neuro-psiquiátrica relacionada con la enfermedad.
- 40 10. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reclamaciones 1-9, en donde la composición es para la administración en combinación con una segunda terapia para tratar el parámetro neurocognitivo o neuropsiquiátrico, opcionalmente, el segundo tratamiento es un compuesto antipsicótico, un inhibidor de colinesterasa, un agonista del receptor nicotínico, o un antagonista del receptor nicotínico.
- 45 11. El uso de 4-aminopiridina en la fabricación de un medicamento de liberación sostenida para dosificación para mejorar al menos un parámetro neurocognitivo o neuropsiquiátrico en un paciente, en el que el paciente tiene esclerosis múltiple.
- 50 12. El uso de la reclamación 11 que comprende además la característica de una cualquiera de las reclamaciones 1-10.

55

60

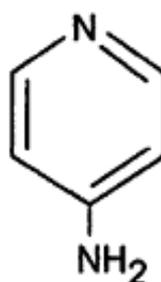
65

Nombre químico: 4-aminopiridina

USAN: fampridina

Número de registro CAS: 504-24-5

Estructura química:



Fórmula molecular: C₅H₆N₂

Masa molecular relativa: 94.1

Apariencia: Sólido blanco

Solubilidad: solubilidad acuosa ≥ 50 mg/mL

Punto de fusión: 157 to 162 °C

FIG. 1

Protocolo de asesoramiento cognitivo para EM
(valores 0 o 0.11)

- Subprueba de capacidad numérica de la escala III de Wechsler de inteligencia adulta.
 - adelantado: capacidad de atención inmediata
 - tardío: capacidad de atención inmediata, memoria de trabajo
- Prueba de color y letras de Stroop
 - Velocidad de procesado, habilidad para filtrar información irrelevante.
- Subprueba de secuenciación de letras-números de la escala III de Wechsler de inteligencia adulta.
 - Capacidad de atención y memoria de trabajo.
- Prueba-revisión de series de ritmos auditivos: versiones de 2 y 3 segundos
 - Velocidad de procesado de información.
- Prueba-II de aprendizaje verbal de California.
 - Habilidad para aprender nueva información, habilidad para beneficiarse de la enumeración, retención de la información aprendida, retraso de recuerdo.
- Subprueba de memoria lógica de la escala-revisada de memoria de Wechsler.
 - I: recuerdo inmediato
 - II: retraso de recuerdo
- Prueba de asociación de control oral de palabras.
 - Fluidez verbal, velocidad de recuperación de palabras.
 - Sin marca.
- Prueba de lectura adulta de Norteamérica
 - Estimación de inteligencia premórbida
 - Pruebas adicionales:
- BDI-II
- Inventario de Funcionamiento Neuroconductual
 - Autoinforme de actividades de la vida diaria.

FIG. 2

Paciente#	Marca1	Marca2	Diferencia	Tiempo entre NP Pruebas(meses)	EM Tipo	Edad	EDSS
1	0.77	0.44	-0.33	6	RR	53	6.5
2	0.88	0.66	-0.22	20	RR	63	5.0
3	0.22	0	-0.22	12	RR	48	3.5
4	0.22	0.11	-0.11	36	SP	55	4.0
5	0.33	0.22	-0.11	22	SP	57	6.5
6	0.22	0.11	-0.11	27	SP	73	3.0
7	0.66	0.66	0	20	SP	58	5.0
8	0.66	0.66	0	27	SP	71	6.0
9	0.66	0.77	0.11	16	RR	38	6.5
10	0.33	0.44	0.11	23	RR	60	4.0

Mejoria media = -0.183 ± 0.137 ; $P = 0.05$ (2-tailed t-test)

FIG. 3