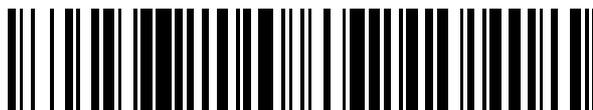


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 333**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/54** (2006.01)

**A61K 31/195** (2006.01)

**A61P 21/02** (2006.01)

**A61P 25/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2007** **E 07008503 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016** **EP 1849462**

54 Título: **Un método para aliviar los signos y síntomas de la espasticidad**

30 Prioridad:

**26.04.2006 IN MU06562006**

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

**24.10.2016**

73 Titular/es:

**SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH  
COMPANY LIMITED (100.0%)  
17/B Mahal Industries Estate OFF, Mahakali  
Caves Road  
Andheri (East) Mumbai 400 093, IN**

72 Inventor/es:

**DHARMADHIKARI, NITIN BHALACHANDRA y  
ZALA, YASHORAJ RUPSINH**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 587 333 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Un método para aliviar los signos y síntomas de la espasticidad

## 5 Campo técnico

La presente invención se relaciona con un método para aliviar los signos y síntomas de la espasticidad. Particularmente, la presente invención se relaciona con un método para aliviar los signos y síntomas de la espasticidad que comprende administrar por vía oral una vez al día un sistema de administración controlado de medicamentos de baclofeno.

10

## Antecedentes de la invención

El baclofeno es un análogo del neurotransmisor inhibidor putativo ácido gamma-aminobutírico (GABA), y se conoce químicamente como ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)-butanoico. Es un agonista de GABA que actúa a través de vías presinápticas y postsinápticas. El sitio primario de acción es la médula espinal, donde el baclofeno reduce la liberación de neurotransmisores excitadores. Este se usa para ayudar a relajar ciertos músculos en el cuerpo. El baclofeno alivia los espasmos, calambres y rigidez de los músculos causados por problemas médicos tales como esclerosis múltiple, parálisis cerebral, o ciertas lesiones o enfermedades de la columna vertebral. Está aprobado en todo el mundo para el alivio de los signos y síntomas de la espasticidad como resultado de la esclerosis múltiple, particularmente para el alivio de espasmos flexores y el dolor concomitante, clonus y rigidez muscular.

20

Existe una amplia variación entre individuos en la absorción y eliminación del baclofeno, pero como promedio se absorbe rápida y extensamente después de la administración oral. La semivida de eliminación plasmática de baclofeno es de aproximadamente 3,5 horas (intervalo de 2 a 6 horas). El baclofeno se excreta principalmente por los riñones en forma inalterada aunque el 15 % se metaboliza en el hígado. La terapia de baclofeno convencional implica la administración de las tabletas de liberación inmediata, por ejemplo, tabletas de liberación inmediata de 10 mg o 20 mg tres veces al día. La dosis varía de 30 mg a 100 mg/día en dosis divididas. El baclofeno está disponible además en Estados Unidos para uso crónico como una inyección que se administra por vía intratecal en dosis únicas de prueba en bolo (a través del catéter espinal o punción lumbar), y como bombas implantables aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos específicamente para la administración de inyección de baclofeno en el espacio intratecal.

25

30

El término "tabletas de liberación inmediata de baclofeno" como se usa en la presente significa tabletas de baclofeno que se desintegran en los fluidos gástricos y liberan baclofeno en los fluidos gástricos poco tiempo después de eso. La administración frecuente de tabletas de liberación inmediata de baclofeno conduce a fluctuaciones en la concentración plasmática que produce máximos y mínimos con mínimos que se asocian con efectos secundarios, tales como somnolencia (sedación), mareos y debilidad muscular y valles que causan inadecuado control de los espasmos musculares. Los efectos secundarios, como somnolencia y debilidad muscular, se consideran como los principales elementos disuasivos para los prescriptores para incrementar la titulación de la dosis para la optimización de la terapia. Es una cuestión de preocupación general, con la terapia convencional de baclofeno, que el medicamento tenga que ser administrado frecuentemente. El incumplimiento de la medicación en los pacientes con enfermedades médicas se ha informado que varía de 15 % a 85 %. A pesar de que muchos factores se asocian con el incumplimiento de la medicación, se piensa que los médicos pueden ayudar a promover el cumplimiento mediante la prescripción de medicamentos que requieren un número mínimo de dosis. Una formulación de dosificación de una vez al día o dos veces al día (b.i.d.) con la misma efectividad terapéutica que la terapia convencional de baclofeno mejoraría enormemente el cumplimiento de los pacientes con tratamiento. Además, esto aumenta el resultado de la terapia, ya que un mayor número de pacientes se adherirá al plan de tratamiento.

35

40

45

Sin embargo, la técnica anterior ha enseñado que sistemas de liberación controlada, sostenida o modificada que retrasan la liberación de baclofeno más allá de 8 horas no puede ser adecuado. Merino y otros, Proc. Eur. Congr. Biopharm. Pharmacokinet., 3<sup>ra</sup> (1987), 2, 564-73, describe estudios de absorción intestinal de baclofeno en el intestino delgado de rata. Esta referencia concluye que la administración de formas de liberación sostenida de medicamentos o el uso de dosis superiores de baclofeno para obtener mejores respuestas terapéuticas puede no ser adecuado para la práctica clínica en seres humanos.

50

Merino y otros, Biopharmaceutics and Drug Disposition (1989), 10 (3), 279-97, describe además estudios de absorción intestinal de baclofeno en el intestino delgado de rata. Los autores han recomendado la administración de las dosis habituales de baclofeno en intervalos más cortos cuando son necesarios niveles plasmáticos más altos en estado estacionario, y que preparaciones de baclofeno de liberación sostenida de más de 8 horas deben evitarse.

55

El baclofeno atraviesa la barrera hematoencefálica con concentraciones en el fluido cerebroespinal (CSF) que corresponden a aproximadamente 12 % de las que están en el plasma. La semivida de eliminación de baclofeno del CSF es de aproximadamente 4-5 horas. La cantidad de fármaco retenido en el CSF tanto, es responsable de proporcionar el efecto terapéutico de baclofeno. La concentración más baja en el plasma en la que se observó una reducción significativa de la espasticidad fue 90 ng/ml (ver "Plasma and cerebrospinal fluid levels of baclofen (Lioresal®) at optimal therapeutic response in spastic paresis"; Evert Knutsson, Ulf Lindblom y Anders Martensson, J. Neurological Sciences, 1974, 23: 473-484) en tabletas de liberación convencional, que se administran dos o tres veces al día,

60

65

proporcionan máximos y mínimos en la concentración plasmática, y por lo tanto, en la concentración en CSF, que no es conveniente. Tratamos de abordar este problema en nuestra solicitud PCT copendientes WO 03/011255A1 (la solicitud '255), que describe un sistema de administración controlado de medicamentos por vía oral de baclofeno. Es un ejemplo de formulaciones que proporcionan niveles en sangre de manera que el sistema puede ser adecuado para la administración una vez al día. En nuestros continuos esfuerzos para desarrollar sistemas que proporcionen una mejor eficacia en el alivio de los signos y síntomas de la espasticidad, diseñamos sistemas de administración controlada de medicamentos que proporcionan mayores niveles plasmáticos de baclofeno que los sistemas de la solicitud '255 (ver nuestra solicitud copendiente PCT WO 2005/101983 A1 (la solicitud '983). Los niveles plasmáticos superiores a los previstos por la terapia convencional de baclofeno se lograron mediante el uso del sistema de la solicitud '255, así como también del sistema de la solicitud '983, en voluntarios humanos sanos. Así, se espera que nuestros dos sistemas proporcionen una eficacia terapéutica mejor en comparación con la terapia convencional de baclofeno, sin embargo, se espera que el aumento en los niveles plasmáticos de baclofeno den lugar a más efectos secundarios asociados con la terapia de baclofeno, particularmente en dosis múltiples. Además, no se sabe cuál de los sistemas sería preferido para uso clínico de baclofeno, para aliviar los signos y síntomas de la espasticidad en los pacientes.

La presente invención se refiere a un método para aliviar los signos y síntomas de la espasticidad mediante administración por vía oral de un sistema de administración controlado de medicamentos de una vez al día, en donde el método sorprendente e inesperadamente proporcionó un nivel estadísticamente significativo inferior de sedación, incluso en dosis repetidas o múltiples, que el asociado con la terapia convencional de baclofeno.

El documento US2004108088 se considera relevante.

#### Resumen de la invención

La presente invención proporciona un sistema de administración controlado de medicamentos por vía oral que comprende una dosis diaria eficaz de baclofeno o su sal farmacéuticamente aceptable para usar, mediante la administración por vía oral una vez al día, a pacientes humanos que sufren de signos y síntomas de espasticidad, en el tratamiento de la espasticidad, en donde los pacientes experimentan un nivel de sedación reducido con relación a la terapia convencional de baclofeno administrada en forma de tabletas de liberación inmediata en la misma dosificación diaria total 3 veces al día.

La presente invención se basa en el hallazgo de que en lugar del tratamiento continuo, en el sentido de dosificación diaria múltiple, con baclofeno para los pacientes que sufren de espasticidad que conduce a los efectos secundarios de sedación, usar una dosificación intermitente, en el sentido de una vez al día, que asciende a la misma dosificación diaria total no sólo permite el tratamiento eficaz de la afección subyacente de la espasticidad sino que además reduce o elimina el efecto secundario de la sedación. Esto es particularmente sorprendente, ya que la administración de una formulación de una vez al día de acuerdo con la presente invención conduce a niveles plasmáticos más altos que la dosificación continua equivalente y así se esperaría normalmente que se asocie con un aumento de la sedación como un efecto secundario. Sin desear estar limitado por la teoría, se cree que el éxito inesperado de las formulaciones usadas en la presente invención surge como consecuencia de que se mantienen en el estómago durante más tiempo que otros sistemas. Por lo tanto, es un beneficio importante de la presente invención que el alcance de la aplicabilidad industrial y la comercialización del baclofeno se incremente, ya que puede usarse en una amplia gama de circunstancias que antes era posible cuando el riesgo de sedación podría haber impedido su uso. Además, la invención podría ser particularmente útil para el tratamiento de pacientes que tienen una predisposición a sufrir sedación como efecto secundario.

#### Descripción detallada de la invención

Un sistema de administración controlado de medicamentos por vía oral que comprende una dosis diaria eficaz de baclofeno o su sal farmacéuticamente aceptable para usar, mediante la administración por vía oral una vez al día, a pacientes humanos que sufren de signos y síntomas de espasticidad, en el tratamiento de la espasticidad, en donde los pacientes experimentan un nivel de sedación reducido con relación a la terapia convencional de baclofeno administrada en forma de tabletas de liberación inmediata en la misma dosificación diaria total 3 veces al día.

Sorprendentemente, esto se encuentra a pesar del hecho de que los estudios farmacocinéticos revelaron que los niveles plasmáticos de baclofeno después de una sola dosis del sistema de administración controlado de medicamentos fueron más altos que los niveles plasmáticos después de la administración de la terapia convencional de baclofeno.

El sistema de administración controlado de medicamentos de una vez al día que se usa en la presente invención para aliviar los signos y síntomas de la espasticidad comprende baclofeno o su sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para proporcionar el efecto terapéutico deseado cuando se administra una vez al día. El sistema está diseñado para proporcionar una liberación controlada de baclofeno o su sal farmacéuticamente aceptable. El término "sistema de administración controlado de medicamentos" como se usa en la presente significa un sistema de suministro que tras la administración oral como una dosis única proporciona a la circulación sistémica baclofeno, cuya concentración plasmática se eleva lentamente y después desciende lentamente durante un período de 24 horas. La concentración plasmática de baclofeno se eleva durante la primera hora después de la administración oral del sistema y

desciende suavemente hacia las 24 horas. Por ejemplo, la tabla 2 muestra que a las 24 horas la concentración plasmática es de aproximadamente 33 ng/ml, que está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 ng/ml observados en la primera hora.

5 El término espasticidad, como se usa en la presente incluye la espasticidad de origen espinal y cerebral. El sistema de administración controlado de medicamentos por vía oral que comprende una dosis diaria eficaz de baclofeno o su sal farmacéuticamente aceptable para usar, mediante la administración por vía oral una vez al día a pacientes humanos que sufren de signos y síntomas de espasticidad, en el tratamiento de la espasticidad, en donde los pacientes experimentan un nivel de sedación reducido con relación a la terapia convencional de baclofeno administrada en forma de tabletas de liberación inmediata en la misma dosis diaria total 3 veces al día. Es útil para el alivio de los signos y síntomas de la espasticidad resultante de accidente cerebrovascular, lesión de la médula, mielitis transversal, esclerosis múltiple, tuberculosis espinal, mielopatía no compresiva, anomalía craneovertebral, compresión de la médula espinal, tumor espinal, degeneración subaguda combinada y otras causas que afectan a la columna vertebral.

15 Como se usa en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales/excipientes que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica y similares, conforme a una relación beneficio/riesgo razonable, y efectivos para su uso previsto de aliviar los signos y síntomas de espasticidad.

20 La dosis diaria de baclofeno o su sal farmacéuticamente aceptable que se usa en el sistema de administración controlado de medicamentos de la presente invención varía de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 80 mg. La cantidad de baclofeno usado es suficiente para proporcionar alivio en pacientes que sufren de espasticidad cuando se administra por vía oral una vez al día.

25 En una modalidad preferida, el sistema de administración controlado de medicamentos es el sistema descrito en la solicitud '255. En una modalidad preferida, el sistema de administración controlado de medicamentos es el sistema descrito en la solicitud '983. Se pretende específicamente que los sistemas de suministro de medicamentos descritos anteriormente en las dos solicitudes mencionadas formen una parte integral de la descripción y la materia objeto de la presente invención. Los vehículos de administración que se describen en esas referencias se usan para producir formulaciones de baclofeno para usar en la presente invención. Aunque estas formulaciones como se describieron y se ejemplificaron forman parte de la materia objeto de la presente invención la naturaleza completa de estas descripciones no se reproduce aquí por razones de brevedad. El contenido de las descripciones en la medida en que se refieren al baclofeno pueden resumirse como con relación a:

35 1) un sistema de administración controlado de medicamentos con retención gástrica que comprende:

(a) un núcleo de liberación controlada que comprende baclofeno, un polímero altamente hinchable y un agente generador de gases, dicho núcleo que es capaz de inflarse y lograr la flotación rápidamente mientras que mantiene su integridad física en los fluidos gastrointestinales durante periodos prolongados, y

40 (b) una composición de recubrimiento de liberación rápida que comprende baclofeno y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición de recubrimiento rodea el núcleo de manera que el sistema proporciona una liberación bifásica del baclofeno en los fluidos gastrointestinales.

45 En una modalidad, el polímero altamente hinchable es una mezcla de un superdesintegrante y un polímero hidrófilo. El superdesintegrante usado puede seleccionarse de un grupo que comprende polivinilpirrolidona reticulada, carboximetil celulosa de sodio reticulada y glicolato sódico de almidón. En una modalidad, el glicolato sódico de almidón se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 % en peso del núcleo. En otra modalidad, el polímero hidrófilo usado es un derivado de celulosa de alta viscosidad que tiene una viscosidad en solución acuosa en el intervalo de aproximadamente 500 mPas a aproximadamente de 1,20,000 mPas para un 2 % p/v de solución acuosa.

50 El derivado de celulosa de alta viscosidad puede ser hidroxietilcelulosa que tiene una viscosidad en solución acuosa en el intervalo de 9000 a 30,000 mPas para un 2 % p/v de solución acuosa, la hidroxietilcelulosa puede usarse en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % en peso del núcleo. El superdesintegrante puede ser glicolato sódico de almidón y la relación de glicolato sódico de almidón con hidroxietilcelulosa puede estar en el intervalo de aproximadamente 4:6 a aproximadamente 6:4. El agente generador de gases puede seleccionarse de un grupo que comprende carbonatos, bicarbonatos, sulfitos y mezclas de estos. El agente generador de gases puede comprender además una fuente de ácido seleccionado de un grupo que comprende ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido glutámico, o sus sales, y mezclas de estos; y

60 2) un sistema de retención gástrica en forma de una tableta recubierta que comprende:

(a) un núcleo en forma de una tableta que comprende un agente capaz de generar presión interna en el recubrimiento, y  
(b) un recubrimiento dilatante formado mediante la aplicación de una composición de recubrimiento que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes dilatantes en el núcleo de la tableta.

65

5 En el sistema de administración de medicamentos con retención gástrica, el agente capaz de generar presión interna se selecciona de un grupo que comprende agentes generadores de gases, polímeros altamente hinchables, superdesintegrantes y mezclas de estos. El sistema de administración de medicamentos con retención gástrica que comprende un sistema de retención gástrica como se describió anteriormente y baclofeno. El baclofeno puede estar presente en una forma de liberación inmediata y/o en una forma de liberación modificada para proporcionar una dosis de liberación inmediata de baclofeno, y/o una dosis de liberación modificada de baclofeno. En una modalidad, el sistema tiene un tiempo de flotación de menos de 15 minutos, cuando se coloca en un medio acuoso. El sistema puede estar en forma de una tableta recubierta, en donde el recubrimiento dilatante comprende:

- 10 (a) un primer recubrimiento formado mediante la aplicación de una composición de recubrimiento sobre el núcleo de la tableta que comprende un agente capaz de generar presión interna en el recubrimiento, y  
 (b) un segundo recubrimiento formado mediante la aplicación de una composición de recubrimiento que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes dilatantes sobre el primer recubrimiento.

15 Igualmente, el sistema puede estar en forma de una cápsula recubierta, que comprende:

- (a) un núcleo en forma de una cápsula, el núcleo comprende un agente capaz de generar presión interna en el recubrimiento, y  
 20 (b) un recubrimiento dilatante formado mediante la aplicación de una composición de recubrimiento que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes dilatantes sobre el núcleo de la cápsula.

25 En el sistema de administración de medicamentos con retención gástrica, el agente capaz de generar presión interna puede seleccionarse de un grupo que comprende agentes generadores de gases, polímeros altamente hinchables, superdesintegrantes y mezclas de estos. El baclofeno puede estar presente en una forma de liberación inmediata y/o en una forma de liberación modificada para proporcionar una dosis de liberación inmediata de baclofeno, y/o una dosis de liberación modificada de baclofeno. El sistema es capaz de instantáneamente flotar, cuando se coloca en un medio acuoso.

30 Un sistema de administración controlado de medicamentos, en lo sucesivo referido como Sistema A, que comprende baclofeno se preparó de acuerdo con las enseñanzas del documento WO 2005/101983 A1, como se menciona en la Tabla 1 más abajo.

35 El sistema de administración controlado de medicamentos con retención gástrica de la presente invención es útil para proporcionar la administración mejorada de medicamentos.

Tabla 1

Ingredientes	Cantidad (mg/cápsula)	Cantidad (% p/p)
Núcleo de la cápsula		
Baclofeno	17,5	1,83
Manitol SD 200	221,5	23,16
45 Hidroxipropilcelulosa	100,0	10,46
Dióxido de silicio coloidal		0,52
Talco	10,0	1,05
50 Estearato de magnesio	10,0	1,05
Aceite vegetal hidrogenado (Lubritab)	20,0	2,10
Manitol SD 200	171,0	17,88
Subcapa (recubierto con una ganancia de peso de aproximadamente 25 % p/p del núcleo)		
55 Ácido algínico	66,35	6,94
Bicarbonato de sodio	17,20	1,79
Glicolato sódico de almidón	33,17	3,47
60 Manitol 25	16,58	1,73
Povidona (K-90F)	23,55	2,46
Talco	4,30	0,45
65 Polisorbato 20	1,35	0,14

	Ingredientes	Cantidad (mg/cápsula)	Cantidad (% p/p)
5	Primera capa (recubierta con una ganancia de peso de aproximadamente 25 % p/p del núcleo subrecubierto)		
	Policarbofilo (Noveon AA1)	8,95	0,94
	Eudragit L-100-55	66,15	6,92
10	Bicarbonato de sodio	17,88	1,87
	Glicolato sódico de almidón	21,50	2,25
	Manitol 25	71,52	7,48
	Polietilenglicol 400	2,69	0,28
15	ftalato de dietilo	8,95	0,94
	Polisorbato 20	1,07	0,11
	Recubrimiento superior		
20	Baclofeno	12,5	1,31
	Povidona K-30	7,00	0,73
	Talco	19,50	2,04
25	Polisorbato 20	1,0	0,104

El baclofeno, manitol, hidroxipropilcelulosa, dióxido de silicio coloidal, talco y estearato de magnesio se mezclaron y agruparon. Después las agrupaciones se molieron, se mezclaron con Lubritab y manitol SD 200, y se introdujeron en cápsulas de gelatina dura tamaño 0. Se preparó una solución de recubrimiento de 15 % p/p (para la subcapa) que contiene ácido algínico, bicarbonato de sodio, glicolato sódico de almidón, manitol, povidona, talco y polisorbato 20 en alcohol isopropílico y se recubrió sobre la cápsula con una ganancia de peso de aproximadamente 25 % en peso de la cápsula.

Una solución de recubrimiento de 15 % p/p (para la primera capa) que contiene policarbofilo, Eudragit L-100-55, bicarbonato de sodio, glicolato sódico de almidón, manitol, polietilenglicol 400, ftalato de dietilo, polisorbato 20 y talco en alcohol isopropílico se recubrió sobre la cápsula subrecubierta con una ganancia de peso de aproximadamente 25 % p/p. Una solución de recubrimiento de 12 % p/p (para la capa superior) que contiene el baclofeno, povidona K-30, talco y polisorbato 20 en agua purificada finalmente se recubrió sobre la cápsula recubierta.

El Sistema B en forma de cápsulas recubiertas que contienen 45 mg de baclofeno se preparó de una manera similar a la descrita para el sistema A anterior, con la misma proporción de medicamento con excipientes individuales.

La biodisponibilidad del baclofeno del sistema A se comparó con las tabletas de liberación inmediata de baclofeno (10 mg) administradas tres veces al día. Un estudio abierto, aleatorizado, cruzado, comparativo y de dos vías se llevó a cabo para el mismo.

La evaluación farmacocinética se basó en los niveles plasmáticos de baclofeno medidos por muestreo de sangre. Las muestras de sangre se obtuvieron antes de la dosificación y en los siguientes tiempos después de la dosificación - 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 14, 16, 16,5, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 30 y 36 horas.

Catorce voluntarios varones sanos se inscribieron para el estudio y todos ellos completaron el estudio. Los sujetos se mantuvieron en ayunas durante la noche y se les dio una comida alta en grasa 30 minutos antes de la dosificación. No se permitió ningún alimento durante al menos 4 horas después de la dosis. Se prohibió beber agua 2 horas antes de la dosificación y 2 horas después de eso, pero se dejó a voluntad el resto del tiempo. Se proporcionaron comidas estándar a 4, 8 y 12 horas después de la dosificación y en los momentos oportunos después de eso. Durante el alojamiento, los planes de comidas fueron idénticos para ambos períodos.

Los sujetos recibieron la composición del Sistema A que comprende 30 mg de baclofeno con 240 ml de agua a temperatura ambiente después del ayuno, como medicamento de prueba. La terapia convencional de baclofeno fue con tabletas de baclofeno de liberación inmediata de Ciba Labs, Inglaterra, que comprende 10 mg de baclofeno, administrados tres veces en un día. La primera dosis se administró 30 minutos después de la comida alta en grasas, mientras que las otras dos dosis se administraron a las 8 y 16 horas sin ningún tipo de dieta especial.

La concentración plasmática de baclofeno se determinó para las muestras recogidas en diferentes puntos de tiempo y se promedió para los catorce voluntarios, los datos se proporcionan en la Tabla 2 más abajo.

Tabla 2

Tiempo (horas)	Concentración plasmática media (ng/ml) de baclofeno	
	Prueba (Sistema A, dosis única)	Terapia convencional (3x10mg tabletas de Ciba)
0	0,75	0,25
0,5	38,08	32,07
1,0	78,16	70,46
1,5	112,57	104,63
2,0	135,11	108,16
3,0	161,50	101,04
4,0	162,71	86,44
6,0	182,33	58,25
8,0	171,54	37,51
8,50	168,39	39,76
9,00	151,71	49,78
9,50	138,71	66,01
10,00	131,59	76,82
11,00	116,59	96,71
12,00	111,59	101,51
14,00	95,24	81,76
16,00	76,24	62,76
16,50	75,06	70,21
17,00	69,26	88,95
18,00	61,19	122,84
19,00	55,86	124,61
20,00	51,83	110,67
22,00	42,21	83,56
24,00	32,68	59,27
30,00	14,31	23,24
36,00	7,80	11,23

Los parámetros farmacocinéticos calculados mediante el uso del software Win Nonlin se proporcionan en la Tabla 3 más abajo.

Tabla 3

Ln-transformado			
Parámetro	Unidades	Medias de cuadrados mínimos	
		Prueba (Sistema A 30 mg, dosis única)	Referencia (3x10mg tabletas de Ciba)
C <sub>máx</sub>	ng/ml	202,07	146,22
AUC <sub>0-t</sub>	ng.h/ml	2692,07	2285,51
AUC <sub>0-inf</sub>	ng.h/ml	2755,34	2368,10

Se encontró que para la mayor parte del período a partir del tiempo de administración hasta aproximadamente 16 horas, los niveles plasmáticos de baclofeno fueron más altos para el Sistema A de la presente invención. Sin embargo, a partir de 16 horas en adelante hasta 24 horas, los niveles plasmáticos fueron más altos para las tabletas de liberación inmediata administradas tres veces al día. El nivel plasmático máximo obtenido con el Sistema A de la presente invención fue más alto que el nivel plasmático máximo obtenido después de la administración de las tabletas de liberación inmediata administradas tres veces al día.

Un sistema de administración controlado de medicamentos, en lo sucesivo referido como Sistema C, se preparó conforme a las enseñanzas del documento WO 03/011255A1 y como se menciona en la Tabla 4 más abajo

Tabla 4

Ingredientes	Cantidad (mg/tableta)	Cantidad (% p/p)
Núcleo		
Intragranular		
Baclofeno	22,5	2,25
Manitol 60	260,0	2,04
Hidroxietilcelulosa (HEC 250 HX Pharma)	200,0	20,03
Glicolato sódico de almidón	250,0	25,04
Bicarbonato de sodio	80,0	8,01
Hidroxiopropilmetilcelulosa (HPMC K4M)	4,50	0,45
Extragranular		
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90)	90,0	9,01
Talco	24,0	2,40
Polietilenglicol 400 (PEG 8000)	10,0	1,00
Recubrimiento		
Baclofeno	7,5	0,75
Hidroxiopropilmetilcelulosa (HPMC E5)	24,0	2,40
Talco	10,0	1,00
Propilenglicol	5,0	0,5
Dióxido de titanio	11,0	1,10

El núcleo del sistema de administración controlado de medicamentos (sistema C) se obtuvo al pasar baclofeno, manitol, hidroxietilcelulosa, glicolato sódico de almidón y bicarbonato de sodio a través de tamiz #40 de ASTM (Sociedad Americana para Pruebas y Materiales) y mezclar los ingredientes para obtener una mezcla seca en polvo. Una solución acuosa de HPMC K4M se usó después para granular la mezcla seca en polvo. Los gránulos así obtenidos se pasaron a través de un tamiz adecuado y se secaron.

Los gránulos secos se lubricaron con una mezcla de Prosolv SMCC 90, talco y PEG 8000, y se comprimieron para obtener los núcleos. Los núcleos se recubrieron después con una solución hidroalcohólica de una mezcla de baclofeno, HPMC E5, talco, propilenglicol y dióxido de titanio para obtener el sistema de administración controlado de medicamentos de la presente invención.

Las tabletas así obtenidas se sometieron a pruebas de disolución a 37 °C mediante el uso del aparato de disolución Tipo II (paleta) de la Farmacopea de Estados Unidos a 50 rpm. El medio de disolución usado fue 1000 ml de HCl 0,1 N. Las tabletas alcanzaron la flotación en aproximadamente 6 minutos. Los resultados de la prueba de disolución se registran en la Tabla 5 más abajo.

Tabla 5

Tiempo	% de baclofeno liberado en HCl 0,1 N
0	0
1	55
2	63
4	75
6	83
8	91
12	99

15 La farmacocinética de baclofeno tras la administración del sistema C de administración controlado de medicamentos que comprende 30 mg de baclofeno se estudió en comparación con las tabletas de liberación inmediata administradas tres veces al día. Un estudio abierto, aleatorizado, cruzado, comparativo y de dos vías se emprendió para el mismo.

20 La evaluación farmacocinética se basó en los niveles plasmáticos de baclofeno medidos por muestreo de sangre. Se obtuvieron muestras de sangre antes de la dosificación y en los siguientes tiempos después de la administración de la medicación de prueba - 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 15, 16, 20 y 24 horas.

25 Doce voluntarios varones sanos se inscribieron para el estudio y todos ellos completaron el estudio. Los sujetos se mantuvieron en ayunas durante la noche y se les dio un desayuno alto en grasas antes de la dosificación. Se prohibió beber agua 2 horas antes de la dosificación y 2 horas después de eso, pero se dejó a voluntad el resto del tiempo. Se proporcionaron comidas estándar a 4 y 8 horas después de la dosificación y en los momentos oportunos después de eso. Los planes de comidas fueron idénticos para ambos períodos.

30 Los sujetos recibieron una sola tableta de baclofeno (Sistema C, 30 mg) con 240 ml de agua a temperatura ambiente temperatura después del ayuno, durante cinco días.

La concentración plasmática de baclofeno se determinó para las muestras recogidas en diferentes puntos de tiempo y se promedió para los doce voluntarios. Los datos se proporcionan en la Tabla 6 más abajo.

35 Tabla 6

Tiempo (horas)	Concentración plasmática media (ng/ml) de baclofeno. sistema de administración controlado de medicamentos (Sistema C, 30 mg)
0	0
0,25	0,97
0,5	12,95
1,0	81,57
1,5	117,42
2,0	141,46
2,5	154,1
3,0	157,67
4,0	172,88
6,0	155,77
8,0	119,55
12,0	67,38
12,5	65,28
13,0	60,20
13,5	57,01
14,0	52,26
15,0	48,18

Tiempo (horas)	Concentración plasmática media (ng/ml) de baclofeno. sistema de administración controlado de medicamentos (Sistema C, 30 mg)
16,0	40,07
20,0	28,03
24,0	18,87

5

10 El Sistema D, es decir, el sistema de administración controlado de medicamentos que contiene 45 mg de baclofeno se preparó de una manera similar a la descrita para el sistema C anterior, con la misma proporción de medicamento con excipientes individuales.

15 Las composiciones de sistema A y B (Grupo A) y sistemas C y D (Grupo B) se sometieron a estudio clínico en pacientes con espasticidad neurológica, que se estabilizaron con terapia convencional de baclofeno (tabletas de liberación inmediata (IR) dadas tres veces al día) en la misma dosis diaria total en mg. El ensayo clínico se diseñó para ser un ensayo doble ciego, multicéntrico, con grupos paralelos, controlado, aleatorizado (1:1), llevado a cabo durante un período de 4 semanas. La evaluación de la seguridad para los eventos adversos emergentes del tratamiento se hizo en pacientes de ambos grupos. Un total de 90 pacientes (pacientes masculinos y femeninos de edades comprendidas entre 18 y 65 años) se inscribieron en 8 centros de ensayo. Los pacientes ya estabilizados en IR de baclofeno (30-60 mg/día) se asignaron al azar a cualquiera de los dos grupos de tratamiento mediante secuencia aleatorizada, estratificada por cada nivel de dosis. El cambio de la formulación IR al Grupo A o Grupo B fue al mismo nivel de dosis.

20 Los pacientes asignados al azar al Grupo A recibieron una cápsula del sistema A y B (30 mg o 45 mg) por día durante 4 semanas. Los pacientes asignados al azar al Grupo B recibieron una tableta del sistema C y D (30 mg o 45 mg) por día durante 4 semanas. La medicación del ensayo se dio por la mañana antes del desayuno con el estómago vacío.

25 La variable de análisis primario fue el cambio medio ajustado en la puntuación de escala de rigidez Ashworth al final del periodo de tratamiento en comparación con la terapia convencional de baclofeno, que se consideró la línea base. Se consideraron dos valores por paciente por tratamiento: es decir valor de línea base (con terapia convencional de baclofeno) y el final del valor del tratamiento de 4 semanas. En los pacientes tratados con el Sistema C, la puntuación de la escala de Ashworth disminuyó favorablemente en la visita 5 por 0,37 (desviación estándar 0,49) y en los pacientes tratados con el sistema A la disminución de la puntuación de la escala de Ashworth 0,37 (desviación estándar 0,50). La Tabla 7 muestra el análisis del criterio de valoración de la variable principal de eficacia.

35

Tabla 7

Variable	Grupo A (Sistema A)	Grupo B (Sistema C)
Puntuación de Rigidez de Ashworth		
Inicial	3,07 ± 0,76	3,01 ± 0,74
Final	2,71 ± 0,63	2,64 ± 0,68
Cambio	-0,37 ± 0,50	-0,37 ± 0,49

40

45

El análisis de puntuación de sedación del Grupo A y Grupo B se registra en la Tabla 8 más abajo.

Tabla 8

50

Puntuación de sedación	Grupo A (Sistema A)	Grupo B (Sistema C)
Inicial	8,14 ± 10,29	10,36 ± 9,24
Final	5,33 ± 7,28	6,07 ± 6,24
Cambio	-2,81 ± 7,57	4,29 ± 8,65
Significación (Inicial vs Final) (prueba de rangos con signo Wilcoxon)	0,019	0,002

55

60

Es evidente a partir de la tabla anterior que, sorprendentemente, ambos grupos tuvieron mejora significativa estadística y clínicamente sobre IR de baclofeno (es decir, la línea base) con respecto a la puntuación de sedación, incluso después de dosificaciones múltiples. Así, ambos tienen el perfil de sedación superior y son por lo tanto más seguros en comparación con IR de baclofeno, a pesar de los niveles plasmáticos más altos proporcionados por los sistemas de administración controlados de medicamentos.

65

Reivindicaciones

- 5 1. Un sistema de administración controlado de medicamentos por vía oral que comprende una dosis diaria eficaz de baclofeno o su sal farmacéuticamente aceptable para usar, mediante la administración por vía oral una vez al día, a pacientes humanos que sufren de signos y síntomas de espasticidad, en el tratamiento de la espasticidad, en donde los pacientes experimentan un nivel de sedación reducido con relación a la terapia convencional de baclofeno administrada en forma de tabletas de liberación inmediata en la misma dosificación diaria total 3 veces al día.
- 10 2. Un sistema de administración de medicamentos como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la dosis diaria de baclofeno o su sal farmacéuticamente aceptable está en el intervalo de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 80 mg.
- 15 3. Un sistema de administración de medicamentos como se reivindicó en la reivindicación 2, en donde la dosis diaria de baclofeno es 30 mg.
4. Un sistema de administración de medicamentos como se reivindicó en la reivindicación 2, en donde la dosis diaria de baclofeno es 45 mg.