



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 865 278**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 31/13** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61P 21/00** (2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.11.2015 PCT/US2015/058872**

⑯ Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016 WO16073510**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2015 E 15857591 (0)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2021 EP 3215132**

---

⑮ Título: **Amantadina para mejorar la marcha en esclerosis múltiple**

⑯ Prioridad:

**04.11.2014 US 201462075137 P**

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**15.10.2021**

⑯ Titular/es:

**ADAMAS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
1900 Powell Street, Suite 750  
Emeryville, CA 94608, US

⑯ Inventor/es:

**WENT, GREGORY T.;**  
**FULTZ, TIMOTHY J.;**  
**NGUYEN, JACK y**  
**CHERNOFF, DAVID**

⑯ Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 865 278 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

Amantadina para mejorar la marcha en esclerosis múltiple

## 5 REFERENCIA CRUZADA

**[0001]** Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad bajo 35 U.S.C. § 119(e) de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Nº 62/075,137, presentada el 4 de noviembre de 2014.

## 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

**[0002]** La amantadina está indicada para varias condiciones que puede tratarse con antagonistas del receptor NMDA, incluido el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática (Parálisis Agitans), el parkinsonismo posencefálico y el parkinsonismo sintomático que puede seguir a una lesión del sistema nervioso por intoxicación por monóxido de carbono. 15 La amantadina también tiene actividad como inhibidor del canal M2 viral y se usa para la profilaxis y el tratamiento de la infección de enfermedades virales, especialmente el virus de la influenza A.

**[0003]** Las formas actualmente comercializadas de amantadina son formulaciones de liberación inmediata que se administran típicamente dos o más veces al día. El uso de amantadina está limitado por los efectos secundarios relacionados con la dosis en el SNC que incluyen mareos, confusión, alucinaciones, insomnio y pesadillas. Gracies JM, Olanow CW; Current and Experimental Therapeutics of Parkinson's Disease; Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress, págs. 1802; American College of Neuropsychopharmacology 2002), que puede exacerbarse particularmente cuando la amantadina se administra al final del día (Jackson et al., Bull. Pan Am. Health Org., 147, 595-603 (1967); Jackson, JAMA, 235 (25), (1976), pp 2739-2742; y Hayden, AAC, 23 (3) 1983, pp 458-464

**[0004]** La amantadina de liberación inmediata ha demostrado una mejora en la velocidad de la marcha en pacientes con Parkinson Parkes et al., Lancet, 1, págs. 259-62 (1970). Los pacientes de Parkinson avanzado con estimulación STN fueron evaluados en un estudio de etiqueta abierta con amantadina de liberación inmediata que mostró mejoras en la marcha. Chan et al., Parkinsonism and Related Disorders, 19, págs. 316-9 (2013). El metilfenidato también mostró una mejora en la marcha en pacientes de Parkinson con trastornos graves de la marcha que estaban recibiendo estimulación STN. Moreau et al., Lancet Neurology 11, págs. 589-96 (2012). Otro estudio de la alteración de la marcha en la enfermedad de Parkinson concluyó que el metilfenidato no era eficaz. Espay et al., Neurology 76, págs. 1256-1262 (2011). En la esclerosis múltiple, la fampridina (4-aminopiridina; dalfampridina) demostró una mejora en la capacidad para caminar en algunos pacientes. Goodman y col., Lancet, 373, págs. 732-8 (2009). Por el contrario, la fampridina no mostró una mejora en la capacidad de caminar de los pacientes con Parkinson (es decir, la velocidad y la longitud de la zancada) a las cuatro semanas (Luca et al., Neurology 84 (14) Supplement P.6.049 (2015)). Chan y col. describe el uso de amantadina en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada y a quienes se les ha administrado estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (STN-DBS). El documento US 2011/189273 describe el uso de amantadina en, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson y también la esclerosis múltiple.

**[0005]** Se sabe que la amantadina de liberación inmediata puede actuar como un estimulante, causando insomnio y trastornos del sueño. Por lo tanto, la última dosis de amantadina de liberación inmediata se administra típicamente a más tardar a las 16:00 para minimizar estos efectos secundarios. Tal dosificación de amantadina da como resultado concentraciones plasmáticas máximas de amantadina que se producen por la tarde o por la noche y concentraciones plasmáticas muy bajas por la mañana.

**[0006]** Formas de liberación prolongada de la amantadina se han descrito en la técnica. La patente de EE. UU. Nº 5.358.721 de Guittard et al., La patente de EE. UU. Nº 6.217.905 de Edgren et al. y la patente de EE. UU. Nº 8.574.626 de Vergez et al., describen cada una una forma de dosificación osmótica oral que comprende un fármaco antivírico o antiparkinsoniano, respectivamente, donde en cada caso la amantadina se enumera como un posible fármaco a utilizar en la forma de dosificación. La patente de EE. UU. Nº 6.194.000, de Smith et al., describe composiciones farmacéuticas analgésicas de liberación inmediata y controlada que utilizan antagonistas del receptor de NMDA, tales como amantadina, como agente activo. Cada una de las solicitudes de patente de EE. UU. Los números de publicación US 2006/0252788, US 2006/0189694, US 2006/0142398, US 2008/0227743 y US 2011/0189273 (cada uno de Went et al.) describen la administración de un antagonista del receptor de NMDA, tal como amantadina, opcionalmente en forma de liberación controlada.

**[0007]** Hay ocho marchas patológicas básicas que se pueden atribuir a las condiciones neurológicas: hemipléjica, espástica dipléjica, neuropática, miopática, parkinsoniana, coreiforme, atáxica (cerebelo) y sensorial. La marcha hemipléjica se observa con mayor frecuencia en los accidentes cerebrovasculares. La marcha dipléjica se observa en lesiones periventriculares bilaterales, como las que se observan en la parálisis cerebral. La marcha neuropática, si es bilateral, se observa en la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y otras neuropatías periféricas, incluidas las asociadas con la diabetes no controlada. La marcha miopática se observa en pacientes con miopatías, como distrofia muscular. La marcha parkinsoniana se observa en la enfermedad de Parkinson o en cualquier otra afección que cause parkinsonismo, como los efectos secundarios de los medicamentos. La marcha coreiforme se observa con ciertos trastornos de los ganglios basales como la corea de Sydenham, la enfermedad de Huntington y otras

5 formas de corea, atetosis o distonía. La marcha atáxica se observa con mayor frecuencia en la enfermedad cerebelosa. Los pacientes con esclerosis múltiple con frecuencia expresan síntomas atáxicos, que incluyen caminar descoordinado, control reducido del rango de movimiento, incapacidad para mantener una postura estable, incapacidad para mantener un ritmo constante o pérdida del equilibrio. La marcha sensorial se puede observar en trastornos de las columnas dorsales (p. ej., deficiencia de B 12 o tabes dorsal) o en enfermedades que afectan a los nervios periféricos, como la diabetes no controlada.

### Resumen de la invención

- 10 [0008] La presente invención es una dosis que comprende (i) 220 mg a 600 mg de amantadina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y (ii) al menos un excipiente, para uso en un método de mejorar la marcha en un sujeto humano con esclerosis múltiple, comprendiendo el método administrar oralmente la dosis a dicho sujeto una vez al día. Los inventores han descubierto sorprendentemente que la amantadina es útil en el tratamiento de ciertos trastornos hipocinéticos, incluida la alteración de la marcha o la alteración de la marcha en pacientes con esclerosis múltiple o 15 pacientes que han experimentado un accidente cerebrovascular. En algunas formas de realización, las formas de liberación inmediata de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o las formas de liberación controlada de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma son útiles en dichos métodos. En algunas formas de realización, se prefieren las formas de liberación controlada. En una realización, los métodos incluyen la administración de formas de liberación inmediata de amantadina o sales farmacéuticamente aceptables (que incluyen, 20 por ejemplo, clorhidrato de amantadina o sulfato de amantadina) una, dos o tres veces al día. En una realización, los métodos incluyen la administración de composiciones de liberación prolongada de amantadina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma una vez al día por la mañana (p. ej., después de que el paciente se despierta y no más tarde de las 24:00) donde la composición de liberación prolongada proporciona una dosis única de Tmax de 5 a 11 horas. En algunas formas de realización, los métodos incluyen la administración de composiciones de liberación prolongada de 25 amantadina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma una vez al día por la noche (p. ej., de 0 a 4 horas antes de acostarse) donde la composición de liberación prolongada proporciona una dosis única Tmax de 9 a 19 horas. En algunas formas de realización, se ha encontrado que la invención facilita la administración una vez al día de una dosis relativamente alta de amantadina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), mientras que sorprendentemente reduce los efectos secundarios tales como alteraciones del sueño.
- 30 [0009] Algunas formas de realización descritas en este documento proporcionan una dosis de la invención para uso en un método de mejorar la marcha (por ejemplo, el aumento de la velocidad de marcha), o el tratamiento de deterioro de la marcha en un paciente (por ejemplo, un paciente con EM o un paciente que ha experimentado un derrame). En algunas formas de realización de la divulgación, el método incluye administrar al paciente de aproximadamente 50 mg a 35 aproximadamente 600 mg por día de un fármaco seleccionado del grupo que consiste en amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización de la divulgación, el fármaco se administra dos veces al día o tres veces al día. En la invención, el fármaco se administra una vez al día. En algunas formas de realización, el fármaco está en una composición farmacéutica que comprende el fármaco y al menos un excipiente, como 40 un excipiente de liberación sostenida. En algunas formas de realización, el fármaco se administra en una, dos, tres o cuatro formas de dosificación que consisten en el fármaco y al menos un excipiente. En algunas formas de realización, las formas de dosificación una, dos, tres o cuatro son formas de dosificación oral. En algunas formas de realización, las formas de dosificación oral son comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas de gel u otras formas de dosificación unitarias orales adecuadas. En algunas formas de realización, el paciente tiene una función renal normal y el fármaco se administra en una dosis inicial de aproximadamente 100 a aproximadamente 220 mg por día, aproximadamente 120 a 45 aproximadamente 200 mg por día, aproximadamente 140 a aproximadamente 180 mg por día o aproximadamente 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210 o 220 mg por día. En algunas formas de realización, el paciente tiene una función renal normal y el fármaco se administra, después de un período inicial de administración de amantadina, en una dosis de aproximadamente 200 a aproximadamente 440 mg por día, aproximadamente 240 a aproximadamente 400 mg por día, aproximadamente 280 a aproximadamente 360 mg por día, o aproximadamente 160, 170, 180, 200, 220, 50 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420 o 440 mg por día. En algunas formas de realización, el paciente tiene insuficiencia renal y el fármaco se administra en una dosis inicial de aproximadamente 50 a aproximadamente 110 mg por día, aproximadamente 60 a aproximadamente 100 mg por día, aproximadamente 70 a aproximadamente 90 mg por día, o aproximadamente 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105 o 110 mg por día. En algunas de estas realizaciones, el paciente con EM tiene insuficiencia renal y, después de un período inicial de administración de amantadina, la dosis se 55 incrementa a aproximadamente 100 a aproximadamente 220 mg por día, aproximadamente 120 a aproximadamente 200 mg por día, aproximadamente 140 a aproximadamente 180 mg por día, o aproximadamente 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210 o 220 mg por día. En algunas formas de realización, el fármaco se administra en una forma de liberación prolongada que comprende el fármaco y al menos un excipiente de liberación prolongada. En algunas formas de realización, el fármaco se administra por la mañana, por ejemplo, después de despertarse y no más tarde de las 24:00 o entre las 5:00 y las 24:00, 6:00 y 24:00, 7:00 y 24:00, 8:00 y 24:00, y tiene una mediana de Tmax de 5 a 8 horas, 5 a 9 horas, 5 a 10 horas, 5 a 11 horas, 6 a 9 horas, 6 a 10 horas o 6 a 11 horas. En algunas formas de realización, el fármaco se administra antes de acostarse (por ejemplo, 0, 1, 2, 3 o 4 horas antes de acostarse) y tiene un Tmax de 8 a 18 horas, 8 a 20 horas, 10 a 18 horas, 10 a 20 horas, 12 a 18 horas, 12 a 20 horas. Las referencias antes mencionadas a Tmax son 60 valores medianos de Tmax determinados a partir de un estudio farmacocinético humano en ayunas de dosis única. En algunas formas de realización, el fármaco se proporciona en forma de liberación inmediata y se administra dos, tres o cuatro veces al día.
- 65

[0010] En algunas formas de realización de la divulgación, se proporciona un método de mejorar la marcha en un sujeto humano, comprendiendo dicho método la administración oral a dicho paciente una vez al día o de noche una dosis de (i) 5 50 mg a 600 mg de un fármaco seleccionado del grupo que consiste en amantadina y sus sales farmacéuticamente aceptables y (ii) al menos un excipiente, (por ejemplo, en el que la dosis incluye una composición que comprende los componentes (i) y (ii)). En la invención, el sujeto humano es un paciente con EM. En algunas formas de realización, la dosis incluye una composición que comprende (i) 100 mg a 450 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (ii) al menos un excipiente. En algunas formas de realización, la composición puede comprender aproximadamente 130-210 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En varias 10 realizaciones específicas, una forma de dosificación que contiene la composición comprende (i) 50 a 75 mg, 70 a 95 mg, 90 a 115 mg, 110 a 135 mg, 130 a 155 mg, 150 a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 a 215 mg, 210 a 235 mg, 230 a 255 mg, 250 a 275 mg, 270 a 295 mg, 290 a 305 mg, 300 a 315 mg, 310 a 325 mg, 320 a 335 mg, 330 a 345 mg, 340 a 355 mg, 15 a 350 a 365 mg de 360 a 375 mg, 370 a 385 mg 380 a 395 mg, 390 a 405 mg, 400 a 415 mg, 410 a 425 mg, 420 a 435 mg, 430 a 445 mg o 440 a 455 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) al menos un excipiente. En algunas formas de realización, la composición comprende aproximadamente 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 210, 220 o 340 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición comprende 110 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la composición comprende 130 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la composición comprende 170 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la composición comprende 210 mg de hidrocloruro de amantadina. En la invención, el sujeto humano tiene esclerosis múltiple. En algunas formas de realización, la dosis comprende adicionalmente uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en 20 4-aminopiridina, baclofeno, dextrometorfano, dimetilfumarato, fingolimod, metilfenidato y teriflunomida, tetrabenizina y tizanidina. En algunas formas de realización, al menos un excipiente es un excipiente que modifica la liberación. En algunas formas de realización, al menos uno de dichos excipientes modifica la liberación de la amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para proporcionar una forma de liberación prolongada, y en la que la 25 administración de la dosis proporciona a) una Tmax para amantadina de 5 a 18 horas, y/o b) una Cmax de 1,0 a 2,8 ng/ml por mg de amantadina, y/o c) un AUC<sub>0-inf</sub> de 40 a 75 ng\*h/ml por mg de amantadina, según se determina a partir de un estudio farmacocinético humano de dosis única. En algunas formas de realización, al menos uno de dichos excipientes modifica la liberación de la amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para proporcionar una forma 30 de liberación prolongada, y en la que la administración de la dosis proporciona a) una Tmax para amantadina de 5 a 18 horas, y/o b) una Cmax de 1,0 a 2,8 ng/ml por mg de amantadina, y/o c) un AUC<sub>0-inf</sub> de 40 a 75 ng\*h/ml por mg de amantadina, según se determina a partir de un estudio farmacocinético humano de dosis única. En algunas formas de realización, tal dosificación de amantadina da como resultado concentraciones plasmáticas máximas de amantadina que 35 se producen en la mañana o al principio de la tarde, y concentraciones plasmáticas muy bajas en la noche. En algunas formas de realización, el fármaco se proporciona en forma de liberación prolongada. En realizaciones específicas adicionales, la concentración plasmática máxima de amantadina se logra entre 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas hasta aproximadamente 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas después de la administración de una dosis única de la composición (por ejemplo, de 8 horas a aproximadamente 18 horas después de la administración). En algunas formas de realización, la composición de amantadina se administra a un paciente de 0 a 4 horas antes de 40 acostarse. En algunas formas de realización, la composición de amantadina se administra a un paciente de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1 horas antes de acostarse. En algunas formas de realización para la administración oral una vez al día de 0 a 4 horas antes de acostarse, la mediana de Tmax para dicha composición es de 9 a 18 horas. En algunas formas de realización para la administración oral una vez al día después de despertar y antes de las 24:00 o entre las 6:00 y las 24:00, la mediana de Tmax para dicha composición es de 5 a 9 horas. En algunas formas de realización, la velocidad o 45 capacidad de caminar se evalúa mediante al menos uno de los siguientes o una combinación de los mismos: prueba de caminata cronometrada de 25 pies (T25FW), prueba de caminata cronometrada (TUG), prueba de caminata de 2 minutos, prueba de caminata cronometrada de seis minutos (6MTW) y/o la Escala para caminar de esclerosis múltiple de doce elementos (MSWS-12) (referencias proporcionadas en el Ejemplo 10). En algunas formas de realización, se mejora significativamente la marcha del sujeto. En algunas formas de realización, se mejoran los síntomas de la EM. En algunas 50 formas de realización, T25FW, TUG, caminata de 2 minutos, 6MTW y/o MSWS-12 se mejoran significativamente (en relación con el placebo). En algunas formas de realización, la administración de la composición a un sujeto con enfermedad de EM da como resultado una reducción significativa en la alteración de la marcha por enfermedad de EM. En una realización específica, la administración de la composición da como resultado aproximadamente un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% o 40%, 45%, 50%, 55% o 60% de reducción. En la enfermedad de EM, discapacidad para caminar. En una realización específica, la administración de la composición da como resultado al menos 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% o 40%, 45%, 50%, 55% o 60% reducción de la discapacidad para caminar por la enfermedad de EM. En una realización específica, la administración de la composición da como resultado una mejora de 55 aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% o 40%, 45%, 50%, 55% o 60% en una o más de las puntuaciones de evaluación mencionadas anteriormente. En algunas formas de realización, la reducción de la alteración de la marcha se mide en una escala numérica que es utilizada o aceptada por la FDA u otras agencias reguladoras para 60 evaluar la eficacia y aprobar medicamentos con licencia para el tratamiento de la alteración de la marcha. En algunas formas de realización, la composición de una vez al día o una vez por la noche se administra como una, dos, tres o cuatro formas de dosificación unitarias en unidades divididas de manera desigual o, preferiblemente, igualmente. En algunas formas de realización más específicas, la composición se administra como una, dos o tres formas de dosificación unitarias 65 que comprenden cada una de 75 a 200 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición se administra como dos formas de dosificación unitarias que comprenden

cada una de 100 a 175 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición se administra como dos o tres formas de dosificación unitaria de dosificación desigual, o preferiblemente igual, comprendiendo cada una de 85 a 250 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición se administra como dos formas de dosificación unitarias con dosis iguales (por ejemplo, cada una comprende 130-210 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma). En algunas formas de realización más específicas, la composición se administra como dos formas de dosificación unitarias, cada una de las cuales comprende de 150 a 180 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 [0011] Algunas formas de realización de la descripción proporcionan un método para mejorar la marcha en un sujeto humano, comprendiendo dicho método administrar oralmente a dicho paciente una vez al día o una vez cada noche, que comprende una dosis (i) 50 mg a 600 mg de un fármaco seleccionado del grupo que consiste en amantadina y sus sales farmacéuticamente aceptables y (ii) al menos un excipiente (por ejemplo, en el que la dosis incluye una composición que comprende los componentes (i) y (ii)). En la invención, el sujeto humano tiene EM. En algunas formas de realización, la composición puede comprender de 100 mg a 450 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición puede comprender 130-210 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, una forma de dosificación que contiene la composición comprende 50 a 75 mg, 70 a 95 mg, 90 a 115 mg, 110 a 135 mg, 130 a 155 mg, 150 a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 a 215 mg, 210 a 235 mg, 230 a 255 mg, 250 a 275 mg, 270 a 295 mg, 290 a 305 mg, 300 a 315 mg, 310 a 325 mg, 320 a 335 mg, 330 a 345 mg, 340 a 355 mg, 350 a 365 mg, 360 a 375 mg, 370 a 385 mg, 380 a 395 mg, 390 a 405 mg, 400 a 415 mg, 410 a 425 mg, 420 a 435 mg, 430 a 445 mg o 440 a 455 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición comprende aproximadamente 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 210, 220 o 340 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición comprende 110 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la composición comprende 130 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la composición comprende 170 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, el sujeto humano tiene esclerosis múltiple. En algunas formas de realización, la dosis comprende además uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en 4-aminopiridina, baclofeno, dextrometorfano, dimetilfumarato, 20 fingolimod, metilfenidato y teriflunomida, tetrabenizina y tizanidina. En algunas formas de realización, el al menos un excipiente es un excipiente que modifica la liberación. En algunas formas de realización, al menos uno de dichos excipientes modifica la liberación de la amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para proporcionar una forma de liberación prolongada, y en la que la administración de la dosis proporciona a) una Tmax para la amantadina de 5 a 18 horas, b) una Cmax de 1,0 a 2,8 ng/ml por mg de amantadina, y c) un AUC<sub>0-inf</sub> de 40 a 75 ng\*h/ml por mg de amantadina, determinado a partir de un estudio farmacocinético en humanos de dosis única. En algunas formas de realización, tal dosificación de amantadina da como resultado concentraciones plasmáticas máximas de amantadina que se producen por la mañana o por la tarde, y concentraciones plasmáticas muy bajas durante la noche, es decir, mientras el paciente duerme. En algunas formas de realización, el fármaco se proporciona en forma de liberación prolongada. En realizaciones específicas adicionales, la concentración plasmática máxima de amantadina se logra entre 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25 11 o 12 horas hasta aproximadamente 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas después de la administración de una dosis única de la composición (por ejemplo, de 8 horas a aproximadamente 18 horas después de la administración). En algunas formas de realización descritas en el presente documento, la composición de amantadina se administra a un paciente de 0 a 4 horas antes de acostarse. En algunas formas de realización, la composición de amantadina se administra a un paciente de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1 horas antes de acostarse. En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la administración de la composición a un sujeto con enfermedad de EM da como resultado una reducción significativa en el deterioro de la marcha por enfermedad de EM. En una realización específica, la administración de la composición da como resultado al menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% o 40%, 45%, 50%, 55% o 60% de reducción en la alteración de la marcha por enfermedad de EM. En algunas formas de realización, la marcha (o la alteración de la marcha) se mide en una escala numérica que es utilizada o aceptada por la FDA u otras agencias reguladoras para evaluar la eficacia y aprobar los fármacos autorizados para el tratamiento de la marcha. En algunas formas de realización, la administración una vez al día de la composición de amantadina (o combinación que comprende amantadina) proporciona una mejora en un trastorno del movimiento hipocinético que afecta la marcha. La mejora puede determinarse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como prueba de caminata cronometrada (TUG), prueba de caminata cronometrada de 25 pies (T25FW) o prueba de caminata cronometrada de seis 30 minutos (6MTW). En algunas formas de realización, la composición de una vez al día o una vez por la noche se administra como una, dos, tres o cuatro formas de dosificación unitarias en unidades divididas de manera desigual o, preferiblemente, igualmente. En algunas formas de realización más específicas, la composición se administra como una forma de dosificación unitaria que comprende de 75 a 350 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dos o tres formas de dosificación unitaria que comprenden cada una de 85 a 175 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición se administra como dos formas de dosificación unitarias que comprenden cada una de 100 a 175 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición se administra como dos o tres formas de dosificación unitaria de dosificación desigual, o preferiblemente igual, comprendiendo cada una de 85 a 250 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización más específicas, la composición se administra como dos formas de dosificación unitarias, cada una de las cuales comprende de 150 a 180 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición

35

40

45

50

55

60

65

se administra por vía oral, una vez al día.

**[0012]** La descripción proporciona métodos para mejorar los trastornos del movimiento hipocinéticos, generalmente caracterizados por el movimiento corporal disminuido o rigidez muscular, tal como caminar, y asuntos asociados con esclerosis múltiple y caminar déficits después del accidente cerebrovascular. La divulgación proporciona métodos para mejorar la marcha en sujetos humanos con trastornos del movimiento hipocinético asociados con afecciones tales como apoplejia. Estas condiciones hipocinéticas pueden afectar de manera sustancialmente adversa la deambulación de los sujetos, aumentando la discapacidad de la condición subyacente.

5 **[0013]** La descripción proporciona métodos para mejorar los trastornos del movimiento hipercinéticos general se caracterizan por movimientos anormalmente aumentados, a veces incontrolables, tales como la corea de Huntington, discinesia tardía, y síndrome de Tourette.

10 **[0014]** Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de métodos mejorados de la terapia de amantadina para el tratamiento de fluctuaciones motores o deficiencias motoras en EM y pacientes con accidente cerebrovascular, que se puede administrar a un paciente poco antes de que desean dormir (por ejemplo, en hora de acostarse) sin causar insomnio o alteraciones del sueño. Además, existe la necesidad de una terapia con amantadina que pueda tomar el paciente antes de irse a dormir y luego proporcione una concentración plasmática adecuada de amantadina cuando se despierte, por ejemplo, por la mañana, después de una noche de sueño completo. Existe una necesidad en la técnica de métodos mejorados de la terapia de amantadina para el tratamiento de fluctuaciones motoras o deficiencias motoras en EM y derrames, que se pueden administrar a un paciente una vez al día, al despertar por la mañana (por ejemplo, antes de mediodía o entre las horas de 6:00 y 24:00) para brindar dicho tratamiento sin causar insomnio o alteración del sueño.

15 **[0015]** Cada uno de los trastornos, condiciones y enfermedades anteriormente mencionados resultan en la debilitación del paciente. Por tanto, existe una necesidad en la técnica de métodos y composiciones para el tratamiento de trastornos de la marcha y/o trastornos del movimiento hipocinético y trastornos hipercinéticos.

20 **[0016]** En algunos aspectos de la invención, la dosis de la invención es para uso en un método de administración de amantadina a un paciente en necesidad de la misma, comprendiendo dicho método la administración por vía oral de ciertas composiciones de liberación prolongada (LP) que comprenden amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, menos de tres horas antes de acostarse (es decir, la hora a la que el sujeto desea irse a dormir por la noche). Este aspecto también incluye el uso de tales composiciones y el uso de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de un medicamento como se describe a continuación. Alternativamente, la composición se administra menos de aproximadamente 4 horas antes de acostarse. En algunos aspectos, la administración ocurre menos de cuatro, menos de tres y medio, menos de tres, menos de dos y medio, menos de dos, menos de una hora y media, menos de una o menos de media hora antes de acostarse.

25 **[0017]** En algunos aspectos de la invención, la dosis de la invención es para uso en un método de administración de amantadina a un paciente en necesidad del mismo, comprendiendo dicho método la administración por vía oral de ciertas composiciones LP que comprenden amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, una vez al día por la mañana después de que el paciente se haya despertado, preferiblemente antes del mediodía (por ejemplo, entre las 6:00 y 24:00, 7:00 y 24:00, 8:00 y 24:00). Este aspecto también incluye el uso de tales composiciones y el uso de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento como se describe a continuación.

30 **[0018]** En algunos aspectos, la invención proporciona una dosis de la invención para uso en un método para reducir las alteraciones del sueño en un sujeto humano sometido a tratamiento con amantadina, comprendiendo dicho método la administración de una composición de liberación prolongada (LP) que comprende amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, menos de aproximadamente tres horas antes de acostarse (es decir, la hora a la que el sujeto desea irse a dormir por la noche). Este aspecto también incluye el uso de tales composiciones y el uso de amantadina para la fabricación de un medicamento como se describe a continuación. Alternativamente, la composición se administra menos de aproximadamente 4 horas antes de acostarse.

35 **[0019]** En algunos aspectos, la invención proporciona una dosis de la invención para uso en un método para reducir las alteraciones del sueño en un sujeto humano sometido a tratamiento con amantadina, comprendiendo dicho método la administración de una composición de liberación prolongada (LP) que comprende amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, una vez al día por la mañana después de que el sujeto se ha despertado. Este aspecto también incluye el uso de tales composiciones y el uso de amantadina para la fabricación de un medicamento como se describe a continuación.

40 **[0020]** La dosis de la invención comprende de 220 mg a 600 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunos aspectos de la invención, la amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (como el hidrocloruro) se administra en una cantidad reducida, es decir, de 85 a 260 mg por día, durante al menos una semana antes de la administración una vez al día de la dosis de mantenimiento. Este período de titulación puede mejorar la tolerabilidad de la dosis de mantenimiento. En un aspecto de la invención, a los pacientes se les administran 85 o 170 mg por día durante al menos una semana antes de aumentar la dosis a 170 o 340 mg por día.

- 5 [0021] Además, muchos pacientes en necesidad de la terapia de amantadina tienen dificultad para tragar. Por tanto, existe la necesidad de una terapia con amantadina que suministre una dosis terapéuticamente eficaz del fármaco en una forma de dosificación oral que sea de tamaño pequeño y no aumente indebidamente la carga de píldoras. Preferiblemente, dicha forma de dosificación se administra una vez al día. Preferiblemente, dicha forma de dosificación se puede rociar y consumir con alimentos, por ejemplo, puré de manzana.
- 10 [0022] La dosis de la invención es para uso en un método para mejorar la marcha en un sujeto humano con la esclerosis múltiple. En algunos aspectos de la divulgación, se proporciona un método para tratar lesiones cerebrales, traumatismos cerebrales, accidentes cerebrovasculares, enfermedad de Huntington, ELA, enfermedades neurodegenerativas, afecciones cerebrovasculares, trastornos del movimiento, trastornos de los nervios craneales, comprendiendo dicho método la administración de ciertas composiciones de liberación prolongada (LP) que comprende amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, menos de aproximadamente tres horas antes de acostarse (es decir, la hora a la que el sujeto desea irse a dormir por la noche). Este aspecto también incluye el uso de tales composiciones y el uso de amantadina para la fabricación de un medicamento como se describe a continuación.
- 15 [0023] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, el paciente tiene esclerosis múltiple (por ejemplo, ha sido diagnosticado con esclerosis múltiple). En algunas formas de realización de la divulgación, el paciente ha sufrido un derrame cerebral.
- 20 [0024] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la composición se administra una vez cada noche. En otro aspecto, la dosis diaria supera los 200 mg y, preferiblemente, es de 240 a 420 mg, más preferiblemente de 260 a 340 mg (incluso más preferiblemente, 340 mg). En algunas formas de realización, la dosis diaria de 260 a 340 mg se administra en 1, 2 o 3 cápsulas de tamaño 0, 1 o 2, en formatos normal y/o EL.
- 25 [0025] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la administración de la composición a un paciente da como resultado una mejora significativa en la Impresión Clínico Global (CGI) o cualquier otra medición médica de la condición general del paciente. En una realización específica, la administración de la composición da como resultado aproximadamente un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% o 40% de mejora en la CGI. En realizaciones específicas adicionales, la mejora en CGI se mide en una escala numérica que utiliza la FDA para evaluar la eficacia de los fármacos indicados para tratar trastornos del SNC.
- 30 [0026] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, no hay un aumento en la concentración plasmática en estado estacionario de la amantadina para al menos una hora después de la administración de la dosis.
- 35 [0027] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, no hay un aumento en la concentración plasmática en estado estacionario de la amantadina durante al menos dos horas después de la administración de la dosis.
- 40 [0028] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la administración de la composición a un sujeto humano a concentraciones plasmáticas de amantadina de estado estacionario aumenta la concentración plasmática de amantadina por menos de 5%, 10%, 15%, 20% o 25% a 1, 2, 2,5 o 3 horas después de dicha administración. Por ejemplo, la administración de la composición a un sujeto humano a concentraciones plasmáticas de amantadina en estado estacionario aumenta la concentración plasmática de amantadina en menos del 5% 1, 2, 2,5 o 3 horas después de dicha administración; o en menos del 10% 1, 2, 2,5 o 3 horas después de dicha administración; o en menos del 15% a 1, 2, 2,5 o 3 horas después de dicha administración; o en menos del 20% a 1, 2, 2,5 o 3 horas después de dicha administración; o en menos del 25% a 1, 2, 2,5 o 3 horas después de dicha administración.
- 45 [0029] En una realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la concentración plasmática pico de la amantadina se consigue entre 5 y 16 horas después de la administración de una dosis única de la composición. En una realización más específica, la concentración plasmática máxima de amantadina se alcanza de 8 a 14 horas después de la administración de una dosis única de la composición. En otra realización más específica, la concentración plasmática máxima de amantadina se alcanza de 10 a 12 horas después de la administración de una dosis única de la composición. En realizaciones específicas adicionales, la concentración plasmática máxima de amantadina se logra entre 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas hasta aproximadamente 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas después de la administración de una dosis única de la composición (por ejemplo, de 8 horas a aproximadamente 18 horas después de la administración).
- 50 [0030] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la amantadina tiene una sola dosis Tmax de 9 a 18 horas. En realizaciones más específicas, la amantadina tiene una Tmax de dosis única de 12 a 18 horas después de la administración.
- 55 [0031] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores de la amantadina tiene un Tmax de estado estable de 7 a 13 horas. En realizaciones más específicas, la amantadina tiene un Tmax en estado estacionario de 8 a 12 horas después de la administración.
- 60 [0032] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, una administración oral de una vez

5 todas las noches de la composición a un sujeto humano proporciona un perfil de concentración plasmática en estado estacionario que se caracteriza por un aumento de la concentración de la amantadina de menos de 25% en tres horas después de la administración. En realizaciones más específicas, el perfil de concentración plasmática en estado estacionario se caracteriza por un aumento de la concentración de amantadina de menos del 25% cuatro horas después de la administración.

10 [0033] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la composición se administra una vez al día y la relación de Cmax a Cmin en estado estacionario es 1,3 a 3,0, 1,3 a 2,6, 1,03 a 2,04, 1,03 a 2,02, 1,4 a 3,0, 1,4 a 2,6, 1,4 a 2,4, 1,4 a 2,2, 1,5 a 3,0, 1,5 a 2,6, 1,5 a 2,4 o 1,5 a 2,2.

15 [0034] En realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, el perfil de concentración plasmática en estado estacionario después de múltiples administraciones a un sujeto humano de la composición una vez al día se caracteriza por una concentración media en plasma durante el día ("C-media-día", definida como la concentración plasmática media de amantadina durante el día medida en un estudio de FC humana) que es de 1,4 a 1,7 veces la concentración plasmática media durante la noche ("C-media-noche", definida como la concentración plasmática media de amantadina durante la noche medida en un estudio de PK en humanos). En realizaciones más específicas, el C-media-día es la concentración plasmática promedio de amantadina medida entre las horas de 5:00, 6:00, 7:00, 8:00 o 9:00 hasta las horas 16:00, 17:00, 18:00, 19:00 o 20:00; por ejemplo, entre las 6:00 y las 16:00, entre las 7:00 y las 18:00, o entre las 7:00 y las 17:00. La C-media-noche es la concentración plasmática promedio de amantadina medida entre las 16:00, 17:00, 18:00, 19:00, 20:00, 21:00, 22:00 o 23:00 hasta las 5:00, 6:00, 7:00, 8:00 o 9:00; por ejemplo, entre las 22:00 y las 6:00, entre las 19:00 y las 6:00, o entre las 20:00 y las 6:00.

20 [0035] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la amantadina se administra como una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización más específica, la amantadina se administra como clorhidrato de amantadina o sulfato de amantadina. En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la dosis de amantadina una vez al día o una vez a la noche, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede estar en el intervalo de 260 a 420 mg. En algunas formas de realización de la divulgación, la dosis de amantadina una vez al día o una vez a la noche, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede estar en el intervalo de 50 a 600 mg. En otras realizaciones, la dosis de amantadina una vez al día o una vez a la noche, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, excede los 300 mg por día, por ejemplo, está entre 320 y 360 mg por día, más específicamente está entre 330 y 350 mg por día. La dosis de la invención comprende de 220 mg a 600 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En varias realizaciones específicas, la dosis diaria de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de 230 a 255 mg, 250 a 275 mg, 270 a 295 mg, 290 a 305, 300 a 315 mg, 310 a 325 mg, 320 a 335 mg., 330 a 345 mg, 340 a 355 mg o 350 a 365 mg. También se describen dosis diarias de 50 a 75 mg, 70 a 95 mg, 90 a 115 mg, 110 a 135 mg, 130 a 155 mg, 150 a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 a 215 mg y 210 a 235 mg. En algunas formas de realización particularmente preferidas, la dosis de amantadina una vez al día o una vez a la noche, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es de 340 mg. En algunas formas de realización, la dosis de amantadina una vez al día o una vez a la noche, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es de 360 a 375 mg, 370 a 385 mg, 380 a 395 mg, 390 a 405 mg, 400 a 415 mg, 410 a 425 mg, 420 a 435 mg, 430 a 445 mg o 440 a 455 mg.

40 [0036] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la composición comprende de 50 mg a 600 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición puede comprender de 100 mg a 450 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición puede comprender 130 - 210 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En varias realizaciones específicas, una forma de dosificación que contiene la composición comprende 50 a 75 mg, 70 a 95 mg, 90 a 115 mg, 110 a 135 mg, 130 a 155 mg, 150 a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 a 215 mg, 210 a 235 mg, 230 a 255 mg, 250 a 275 mg, 270 a 295 mg, 290 a 305 mg, 300 a 315 mg, 310 a 325 mg, 320 a 335 mg, 330 a 345 mg, 340 a 355 mg, 350 a 365 mg, 360 a 375 mg, 370 a 385 mg, 380 a 395 mg, 390 a 405 mg, 400 a 415 mg, 410 a 425 mg, 420 a 435 mg, 430 a 445 mg o 440 a 455 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición comprende aproximadamente 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 210 o 220 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición comprende 110 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la composición comprende 130 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la composición comprende 170 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la composición comprende 210 mg de hidrocloruro de amantadina.

45 [0037] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, una vez al día o una vez cada noche 50 la composición se administra como una, dos, tres o cuatro formas de dosificación unitaria en forma desigual o, preferiblemente, unidades igualmente divididas. En algunas formas de realización más específicas, la composición se administra como dos o tres formas de dosificación unitarias que comprenden cada una de 85 a 175 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición se administra como dos formas de dosificación unitarias que comprenden cada una de 100 a 175 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

55 [0038] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la composición se administra como dos

o tres de dosificación unitaria formas de dosificación desigual, o preferiblemente igual, que comprenden cada uno 85 hasta 250 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización más específicas, la composición se administra como dos formas de dosificación unitarias, cada una de las cuales comprende de 150 a 180 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5

**[0039]** En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la administración oral de una dosis única de la composición a una cohorte de sujetos voluntarios humanos sanos en un estado de ayuno proporciona una concentración plasmática máxima media (C<sub>max</sub>) de 1,1 hasta 2,8 ng/ml por mg de amantadina. En realizaciones más específicas, la administración oral de una dosis única de la composición a una cohorte de sujetos humanos en ayunas proporciona una concentración plasmática máxima promedio (C<sub>max</sub>) de 1,4 a 2,6 ng/ml por mg de amantadina y un AUC<sub>0-<sup>inf</sup></sub> (Área bajo la curva de concentración-curva de t = 0 a t = infinito) de 46 a 60 ng\*h/mL por mg de amantadina.

10

**[0040]** En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la administración oral diaria de una dosis de la composición a una cohorte de sujetos humanos proporciona un perfil de concentración plasmática en estado estacionario que se caracteriza por al menos uno de: (i) una C<sub>max</sub> media de 2,2 a 2,7 ng/ml por mg de amantadina, (ii) una C<sub>min</sub> media de 1,4 a 1,7 ng/ml por mg de amantadina, y (iii) un AUC<sub>0-24</sub> media de 46 a 60 ng\*h/ml por mg de amantadina. En ejemplos más específicos, se cumplen los tres criterios de (i), (ii) y (iii).

15

**[0041]** En realizaciones más específicas, el perfil de la concentración plasmática en estado estacionario se caracteriza además por: (iv) ningún aumento en la concentración de la amantadina para al menos una hora después de la administración; y (v) relación C<sub>max</sub>/C<sub>min</sub> de 1,3 a 3,0. En realizaciones más específicas, se cumplen ambos criterios de (iv) y (v).

20

**[0042]** En algunas formas de realización, el perfil de la concentración plasmática en estado estacionario se caracteriza además por al menos uno de: (iv) ningún aumento en la concentración plasmática de la amantadina durante al menos dos horas después de la administración; y (v) una relación C<sub>max</sub>/C<sub>min</sub> de 1,3 a 3,0. En algunas formas de realización, se cumplen ambos criterios de (iv) y (v).

25

**[0043]** En algunas formas de realización, la composición tiene un perfil de disolución in vitro de amantadina que muestra al menos uno de (i) no más de 25% de disolución a las 2 horas, (ii) no más 55-85% de disolución a las 6 horas, y (iii) al menos 80% de disolución a las 12 horas, usando un Aparato II USP (Paletas) a 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución. En algunas formas de realización, se cumplen dos de los criterios (i), (ii) y (iii). En algunas formas de realización, se cumplen los tres criterios (i), (ii) y (iii).

30

**[0044]** En algunas formas de realización, la composición tiene un perfil de disolución in vitro de amantadina que muestra al menos uno de (i) no más de 25% de disolución a las 2 horas, (ii) no más de 25-55% de disolución en 6 horas y (iii) disolución de al menos 80% a las 12 horas, usando un Aparato II USP (Paletas) a 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución. En algunas formas de realización, se cumplen dos de los criterios (i), (ii) y (iii). En algunas formas de realización, se cumplen los tres criterios (i), (ii) y (iii).

35

**[0045]** En algunas formas de realización, la composición tiene un perfil de disolución in vitro de amantadina que muestra al menos uno de (i) no más del 20% de disolución a 1 hora, (ii) aproximadamente 25-45% de disolución a las 2 horas, (iii) no más de 50-80% de disolución a las 4 horas, y (iv) al menos 80% de disolución a las 8 horas, usando un Aparato II USP (Paletas) a 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución. En algunas formas de realización, se cumplen dos de los criterios (i), (ii), (iii) y (iv). En algunas formas de realización, se cumplen los cuatro criterios (i), (ii), (iii) y (iv).

40

**[0046]** En algunas formas de realización, el perfil de disolución in vitro de amantadina se caracteriza además por la liberación de amantadina de: (i) no más de 10% en 1 hora, o (ii) 30-50% a las 4 horas, o (iii) al menos 90% a las 12 horas usando un Aparato II USP (Paletas) a 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución. En algunas formas de realización, se cumplen dos de los criterios (i), (ii) y (iii). En algunas formas de realización, se cumplen los tres criterios de (i), (ii) y (iii).

45

**[0047]** En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende o consiste de un aglomerado en cápsula, en el que un aglomerado comprende un núcleo que comprende una semilla núcleo con una mezcla de amantadina y un aglomerante revestido sobre la semilla núcleo, y un revestimiento de liberación prolongada que rodea el núcleo que comprende etilcelulosa, un agente formador de poros tal como hidroxipropilmetilcelulosa o povidona, y un plastificante.

50

**[0048]** En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en los métodos de los aspectos descritos anteriormente, en donde dicha composición es para la administración oral y comprende una cápsula para la administración oral de administración, dicha cápsula que comprende una pluralidad de pastillas, comprendiendo cada sedimento: (a) un núcleo de aglomerados que comprende amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (b) un revestimiento de liberación prolongada que rodea el núcleo de aglomerados.

60

**[0049]** En algunas formas de realización, la liberación prolongada de revestimiento comprende acetato de celulosa y al

menos uno de povidona y celulosa de metilo de hidroxipropilo, y un plastificante. En algunas formas de realización, el revestimiento de liberación prolongada comprende etilcelulosa, povidona y un plastificante.

5 [0050] En algunas formas de realización, el núcleo de aglomerado comprende amantadina y un aglutinante revistieron sobre una semilla núcleo. En algunas formas de realización, la semilla núcleo es una esfera de azúcar (sin igual) o semilla de celulosa microcristalina (por ejemplo, Celphere®). En algunas formas de realización, la semilla del núcleo es un núcleo de celulosa microcristalina. En algunas formas de realización, la semilla del núcleo tiene un diámetro en el intervalo de 100 micrómetros a 1000 micrómetros (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95% tiene este diámetro). En algunas formas de realización, la semilla núcleo tiene un diámetro de 100, 200, 300, 400, 500, 600 o 700 micrones. En algunas formas de realización, la semilla núcleo tiene un diámetro de menos de 500 micrómetros (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95% tiene este diámetro).

10 15 [0051] En algunas formas de realización, basado en el peso combinado del núcleo de aglomerado y recubrimiento de liberación prolongada, la amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en cantidades de 20 a 80% en peso, con una densidad aparente de 0,3 a 1,2 g/cm<sup>3</sup>.

20 [0052] En algunas formas de realización, basado en el peso combinado del núcleo de aglomerado y recubrimiento de liberación prolongada, la amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en cantidades de 40 a 60% en peso, con una densidad aparente de 0,5 a 1,2 g/cm<sup>3</sup>.

25 [0053] En algunas formas de realización, basado en el peso combinado del núcleo de aglomerado y recubrimiento de liberación prolongada, la amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en cantidades de 60 a 80% en peso, con una densidad aparente de 0,5 a 1,2 g/cm<sup>3</sup>.

30 [0054] En algunas formas de realización, basado en el peso combinado del núcleo de aglomerado y recubrimiento de liberación prolongada, el aglutinante está presente en cantidades de 8 a 25% en peso.

35 [0055] En algunas formas de realización, basado en el peso combinado del núcleo de aglomerado y recubrimiento de liberación prolongada, la semilla núcleo está presente en cantidades de 8 a 25% en peso.

40 [0056] En algunas formas de realización, basado en el peso combinado del núcleo de aglomerado y recubrimiento de liberación prolongada, la etilcelulosa está presente en cantidades de 10 a 20% en peso.

45 [0057] En algunas formas de realización, basado en el peso combinado del núcleo de aglomerado y recubrimiento de liberación prolongada, la povidona está presente en cantidades de 1 a 4% en peso.

[0058] En algunas formas de realización, basado en el peso combinado del núcleo de aglomerado y recubrimiento de liberación prolongada, y el plastificante está presente en cantidades de 1 a 4% en peso.

50 40 [0059] En algunas formas de realización, el aglomerado recubierto tiene un diámetro en el intervalo de 200 micras a 1700 micras. En algunas formas de realización, el aglomerado revestido tiene un diámetro de 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300 o 1500 micrones. En algunas formas de realización, el aglomerado revestido tiene un diámetro de menos de 1000 micrómetros, por ejemplo, de 500 a 1000 micrómetros.

55 45 [0060] En algunas formas de realización, basado en el peso combinado del núcleo de aglomerado y recubrimiento de liberación prolongada, el aglutinante está presente en cantidades de 5 a 25% en peso.

[0061] En algunas formas de realización, basado en el peso combinado del núcleo de aglomerado y recubrimiento de liberación prolongada, la semilla núcleo está presente en cantidades de 1 a 15% en peso.

60 50 [0062] En algunas formas de realización, basado en el peso combinado del núcleo de aglomerado y recubrimiento de liberación prolongada, la etilcelulosa está presente en cantidades de 5 a 20% en peso.

[0063] En algunas formas de realización, basado en el peso combinado del núcleo de aglomerado y recubrimiento de liberación prolongada, la povidona está presente en cantidades de 0,25 a 4% en peso.

[0064] En algunas formas de realización, basado en el peso combinado del núcleo de aglomerado y recubrimiento de liberación prolongada, y el plastificante está presente en cantidades de 0,25 a 4% en peso.

65 60 [0065] En algunas formas de realización, el sedimento comprende además un sello de revestimiento entre el núcleo del aglomerado y el recubrimiento de liberación extendida. En algunas formas de realización, se puede aplicar un revestimiento inerte al núcleo inerte antes del revestimiento del fármaco o sobre aglomerados revestidos con fármaco o sobre aglomerados revestidos de liberación controlada. En otra realización, se puede aplicar un recubrimiento entérico a los aglomerados recubiertos con fármaco o a los aglomerados de liberación controlada.

[0066] En algunas formas de realización, el núcleo del aglomerado comprende un aglutinante, seleccionado de entre el

grupo constituido por hidroxipropilmetylcelulosa, copovidona, y mezclas de los mismos.

**[0067]** En algunas formas de realización, la composición anterior se proporciona en un tamaño de 3, tamaño 2, tamaño 1, tamaño 0 o el tamaño 00 de la cápsula, incluyendo formas EL de estos tamaños de cápsulas.

**[0068]** En algunas formas de realización, la dosis diaria terapéuticamente eficaz de la composición anterior se administra en no más de dos cápsulas. En otra realización, la dosis diaria terapéuticamente eficaz de la composición se administra en no más de tres cápsulas de tamaño 1. En otra realización, la dosis diaria terapéuticamente eficaz de la composición se administra en no más de dos cápsulas de tamaño 0. En una realización aún más preferida, la dosis diaria terapéuticamente eficaz de la composición se administra en no más de dos cápsulas de tamaño 1. En otra realización, la dosis diaria terapéuticamente eficaz de la composición se administra en no más de tres cápsulas de tamaño 2.

**[0069]** En una realización preferida, la composición anterior proporciona una cantidad de 50 a 110 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cápsula de tamaño 2, y en la cantidad de 110 mg a 210 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cápsula de tamaño 1. En realizaciones adicionales, la composición anterior comprende aglomerados recubiertos de un diámetro de 300 a 1000 micrones (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95% tiene este diámetro), con amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con un contenido de 40-80% en peso y con una densidad aparente de 0,5-1,2 g/cm<sup>3</sup>. En una realización preferida adicional, la composición anterior tiene un perfil de disolución in vitro de amantadina que muestra al menos uno de (i) no más del 25% de disolución a las 2 horas, (ii) no más del 55-85% de disolución a las 6 horas y (iii) disolución de al menos 80% a las 12 horas, usando un Aparato II USP (Paletas) a 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución. En algunas formas de realización, se cumplen dos de los criterios (i), (ii) y (iii). En algunas formas de realización, se cumplen los tres criterios (i), (ii) y (iii).

**[0070]** En algunas formas de realización, el plastificante se selecciona del grupo que consiste de triglicéridos de cadena media, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados y aceite de ricino. En algunas formas de realización, el plastificante es triglicéridos de cadena media, por ejemplo, Miglyol 812 N.

**[0071]** En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una dosis para uso en un método de administración de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un sujeto humano si lo necesita, comprendiendo dicho método la administración oral de una composición de cualquiera de los aspectos anteriores.

**[0072]** En un aspecto preferido, la presente invención proporciona una dosis para uso en un método de tratamiento de la enfermedad en un ser humano en necesidad de la misma, comprendiendo dicho método administrar oralmente una composición de cualquiera de los aspectos anteriores, una vez al día por la noche, la administración de 1, 2 o 3 cápsulas o formas farmacéuticas.

**[0073]** En un aspecto preferido, la presente invención proporciona una dosis para uso en un método de tratamiento de la enfermedad en un ser humano sujeto en necesidad del mismo, método que comprende administrar oralmente una composición de cualquiera de los aspectos anteriores, una vez dicho día por la mañana, la administración de 1, 2 o 3 cápsulas o formas farmacéuticas.

**[0074]** Las referencias a la administración de amantadina a un sujeto que lo necesita incluyen el tratamiento de un paciente con una enfermedad o afección, incluida una afección iatrogénica, que puede tratarse, prevenirse o curarse mediante un antagonista de NMDA. Más específicamente, administrar amantadina a un sujeto que lo necesita incluye tratar a un paciente con lesión cerebral, traumatismo cerebral, accidente cerebrovascular (y déficits para caminar asociados con ellos), enfermedad de Huntington (y corea asociada con la misma), ELA, esclerosis múltiple (y problemas para caminar asociados con ellos), enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cerebrovasculares, trastornos del movimiento, trastornos de los nervios craneales, síndrome de Tourette, discinesia tardía y otros trastornos del SNC.

**[0075]** Algunas formas de realización descritas en este documento proporcionan una dosis de la invención para uso en un método de mejora de CGI en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una vez todas las noches, 0 a 4 horas antes de acostarse una composición que comprende 260 a 420 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un excipiente modificador de la liberación. En algunas de tales realizaciones, la dosis de la invención para uso en un método puede ser para el tratamiento de los trastornos y afecciones descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, la composición comprende de 260 a 340 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición comprende 260 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición comprende 340 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, el cambio en CGI se determina en un estudio clínico doble ciego controlado con placebo.

#### Breve descripción de los dibujos

**[0076]**

La Figura 1 muestra un gráfico de las concentraciones plasmáticas medias (DE) de amantadina frente al tiempo

programado para la Formulación 1 en un estudio PK en ayunas de dosis única (Ejemplo 4).

La Figura 2 muestra la concentración plasmática media simulada de amantadina frente a las curvas de tiempo después de la administración de dosis múltiples de varias concentraciones de amantadina de LP administradas una vez por la noche. (Ejemplo 5).

5 La Figura 3 muestra los perfiles de disolución para tres formulaciones de amantadina de LP, A, B y C, a las que se hace referencia en el Ejemplo 7.

La Figura 4 muestra un gráfico de las concentraciones plasmáticas medias (DE) de amantadina frente al tiempo programado para cuatro (4) tratamientos con amantadina.

10 La Figura 5 muestra una media semilogarítmica (DE) de las concentraciones plasmáticas de amantadina frente al tiempo programado para cuatro (4) tratamientos con amantadina.

La Figura 6 muestra las puntuaciones clínicas de los 4 grupos de prueba utilizados en el ensayo MotoRater. (Ejemplo 9).

15 La Figura 7 muestra un diagrama de dispersión de las puntuaciones clínicas acumulativas de los 4 grupos de prueba usados en el ensayo MotoRater. (Ejemplo 9).

La Figura 8 muestra un gráfico de dispersión de las puntuaciones clínicas acumuladas de la expresión de Iba-1 por cada uno de los 4 grupos de prueba usados en el ensayo MotoRater. (Ejemplo 9).

20 La Figura 9 muestra un gráfico de líneas que representa el % de animales en cada grupo de prueba que fueron capaces de completar la prueba de caminata MotoRater durante el estudio de 27 días. (Ejemplo 9).

La Figura 10A proporciona un gráfico de barras que muestra el tiempo necesario para caminar 60 cm el día 14 del estudio. La Figura 10B muestra la velocidad media de cada grupo en el día 14.

### Descripción detallada de la invención

25 [0077] La dosis de la invención es, en una realización, para uso en un método que comprende la administración oral al paciente de una composición de liberación prolongada (LP) de amantadina diseñada para administración nocturna. La composición se toma menos de tres horas antes de acostarse, y preferiblemente menos de dos horas y media, menos de dos, menos de una hora y media o menos de una hora antes de acostarse. Lo más preferiblemente, la composición de amantadina de LP se toma menos de media hora antes de acostarse (es decir, la hora a la que el sujeto desea irse a dormir por la noche). Alternativamente, la composición se administra menos de aproximadamente 4 horas antes de acostarse. La dosis de la invención es, en una realización, para su uso en un método que comprende administrar oralmente al paciente una composición de amantadina de liberación prolongada (LP) diseñada para la administración matutina. La composición se toma después de despertar, preferiblemente antes del mediodía, más preferiblemente entre las 6:00 y 24:00, 7:00 y 24:00, 8:00 y 24:00, 6:00 y 11:00, 7:00 y 11:00.

35 [0078] La dosis de la invención es, en una realización, para uso en un método que comprende la administración oral al paciente de una composición de liberación inmediata amantadina, una vez por día.

[0079] Como se usa en este documento, se pretende que una referencia a la amantadina abarque las sales farmacéuticamente aceptables de la misma (por ejemplo, clorhidrato de amantadina, sulfato de amantadina, etc.).

40 [0080] Como se usa en este documento, "liberación prolongada" incluye "liberación controlada", "liberación modificada", "liberación sostenida", "liberación temporizada", "liberación retardada", y también mezclas de liberación retardada, liberación inmediata, recubrimiento entérico, etc., con cada uno de los anteriores.

45 [0081] El paciente puede ser diagnosticado con cualquier enfermedad o trastorno para el que se prescribe la amantadina. En algunas formas de realización, los presentes métodos son para prevenir las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento, por ejemplo, cuando un paciente tiene riesgo de desarrollar enfermedades y trastornos. En algunas formas de realización de la divulgación, el paciente tiene una lesión cerebral, lesión cerebral, trauma cerebral, accidente cerebrovascular, enfermedad de Huntington, ELA, enfermedades neurodegenerativas, afecciones cerebrovasculares, trastornos del movimiento, discinesia tardía, síndrome de Tourette o trastornos de los nervios craneales.

55 [0082] La invención también proporciona una dosis para su uso en un método para reducir las alteraciones del sueño en un paciente sometido a tratamiento con amantadina. El método comprende administrar amantadina a un paciente que lo necesita, de modo que la amantadina no interfiera con el sueño, pero proporcione el máximo beneficio en las horas de la mañana cuando a menudo se necesitan más por muchos pacientes que toman amantadina y, además, proporciona una cobertura nocturna de los síntomas de la enfermedad, si es necesario. La cobertura nocturna incluye proporcionar beneficios si el paciente se despierta y desea volver a dormir. En algunos de estos métodos, C-media-día es de 1,2 a 1,7 veces C-media-noche; en los métodos preferidos, C-media-día se mide entre las 8:00 y 20:00 y C-media-noche se mide entre las 20:00 y las 8:00. En algunos de estos métodos, la administración de una dosis única de la composición a una cohorte de voluntarios humanos sanos en ayunas proporciona una concentración plasmática máxima promedio (Cmax) de 1,1 a 2,2 ng/ml por mg de amantadina o un AUC<sub>0-inf</sub> (Área bajo la curva de concentración-curva de t = 0 a t = infinito) de 46 a 56 ng\*h/mL por mg de amantadina o ambos. En algunos de estos métodos, la administración oral diaria de una dosis de la composición a una cohorte de sujetos humanos proporciona un perfil de concentración plasmática en estado estacionario caracterizado por al menos uno de: (i) una Cmax media de 2,2 a 3,0 ng/ml por mg de amantadina, (ii) una Cmin media de 1,4 a 1,7 ng/ml por mg de amantadina, y (iii) una AUC media 0-24 de 46 a 56 ng\*h/ml por mg de

amantadina; en métodos más específicos, se cumplen los tres criterios de (i), (ii) y (iii).

**[0083]** Una composición amantadina de LP para su uso en la invención está adaptada para la administración durante la noche, proporcionando un perfil de concentración plasmática que no interfiere con el sueño del sujeto. La composición de la invención, tras la administración a un sujeto humano, dará como resultado un aumento inicial gradual en la concentración plasmática de amantadina de tal manera que, en condiciones de estado estacionario, la administración de una dosis de la composición dará como resultado un aumento en la concentración plasmática de amantadina de menos del 25% a las tres horas después de la administración de la dosis. Por ejemplo, si la concentración plasmática de amantadina en estado estacionario de un sujeto es de 500 ng/ml en el momento en que se administra una dosis de la composición, tres horas después, la concentración plasmática de amantadina del sujeto será inferior a 625 ng/ml. Preferiblemente, el aumento en la concentración plasmática de amantadina tres horas después de la administración es menos del 15% y más preferiblemente menos del 10%. Las composiciones particularmente preferidas tienen un perfil de concentración plasmática caracterizado además por ningún aumento en la concentración plasmática de amantadina, o incluso una disminución (en condiciones de estado estacionario), durante al menos una o, en una realización preferida, dos horas después de la administración. La composición para uso en la invención se adapta además para la administración a la hora de acostarse (es decir, la hora a la que el sujeto desea irse a dormir por la noche) proporcionando una concentración máxima de amantadina (C<sub>max</sub>) en las horas de la mañana. El tiempo para alcanzar C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>), medido después de la administración de una dosis única en ayunas, en algunas formas de realización es de al menos 9 horas y hasta 13, 14, 15, 16, 17 o 18 horas, o al menos 10 horas y hasta 14, 15, 16, 17 o 18 horas, o al menos 12 horas, y hasta 14, 15, 16 o 17 horas. En realizaciones específicas, T<sub>max</sub> es de 9 a 18 horas, lo más preferiblemente de 12 a 18 horas. En algunas formas de realización, T<sub>max</sub> es de 8 a 18 horas. En el estado estacionario, con la administración una vez por la noche de la composición, T<sub>max</sub> puede ser de 7 a 13 horas, lo más preferiblemente de 8 a 12 horas.

**[0084]** Una composición de amantadina de LP adecuada se puede caracterizar además por tener una relación C<sub>max</sub>/C<sub>min</sub> en estado estacionario de 1,3 a 3,0, y preferiblemente de 1,5 a 2,8, lo que resulta en una composición con un perfil diario que exhibe un pico diurno en las horas diurnas o de vigilia y una caída en las horas de noche o de sueño. Las composiciones de amantadina de LP preferidas proporcionan una mayor variación diurna (es decir, una relación C<sub>max</sub>/C<sub>min</sub> aumentada) mientras proporcionan C<sub>max</sub> en estado estacionario durante las horas del día (por ejemplo, de 9:00 A 18:00, de 9:00 a 17:00, de 9:00 a 16:00, 10:00 a las 18:00, 10:00 a 17:00, 10:00 a 16:00).

**[0085]** En realizaciones más específicas preferidas, el perfil de concentración de plasma se caracteriza además por tener un perfil de AUC después de la administración de una dosis única de la composición caracterizada por: un AUC fraccional a partir de 0 a 4 horas que es menor que 5%, y preferiblemente menos del 3% de AUC<sub>0-inf</sub>; un AUC fraccional de 0 a 8 horas que es de aproximadamente 5 a 15%, y preferiblemente de aproximadamente 8 a 12% de AUC<sub>0-inf</sub>; un AUC fraccional de 0 a 12 horas que es de aproximadamente 10 a 40%, y preferiblemente de aproximadamente 15 a 30% de AUC<sub>0-inf</sub>; un AUC fraccional de 0 a 18 horas que es aproximadamente del 25 al 60%, y preferiblemente de aproximadamente el 30 al 50% del AUC<sub>0-inf</sub>; y un AUC fraccional de 0 a 24 horas que es aproximadamente del 40 al 75%, y preferiblemente de aproximadamente el 50 al 70% del AUC<sub>0-inf</sub>.

**[0086]** En una realización preferida adicional, el perfil de concentración plasmática se caracteriza además por tener un perfil AUC después de una vez todas las noches de dosificación de la composición a condiciones de estado estacionario se caracteriza por: AUC fraccional a partir de 0 a 4 horas que es de aproximadamente 2 a 25%, y preferiblemente aproximadamente del 5 al 20% de AUC<sub>0-24</sub>; un AUC fraccional de 0 a 8 horas que es aproximadamente del 15 al 50%, y preferiblemente de aproximadamente el 20 al 40% del AUC<sub>0-24</sub>; un AUC fraccional de 0 a 12 horas que es de aproximadamente 30 a 70%, y preferiblemente de aproximadamente 40 a 60% de AUC<sub>0-24</sub>; y un AUC fraccional de 0 a 18 horas que es aproximadamente 60 a 95%, y preferiblemente aproximadamente 75 al 90% del AUC<sub>0-24</sub>.

**[0087]** En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, el perfil de concentración plasmática en estado estacionario después de múltiples administraciones a un sujeto humano de la composición a una vez al día se caracteriza por una concentración plasmática promedio durante el día ("C-media-día", definida como la concentración plasmática media de amantadina durante el día medida en un estudio de FC humana) que es de 1,1 a 2,0 veces la concentración plasmática media durante la noche ("C-media-noche", definida como la concentración plasmática media de amantadina durante la noche como medida en un estudio de PK humana). En algunas formas de realización, la relación de C-media-día/C-media-noche en estado estacionario está dentro de uno de los rangos de 1,1 a 1,9, 1,1 a 1,8, 1,1 a 1,7, 1,1 a 1,6, 1,1 a 1,5, 1,1 a 1,4, 1,2 a 1,9, 1,2 a 1,7, 1,2 a 1,6, 1,2 a 1,5, 1,3 a 1,9, 1,3 a 1,8, 1,3 a 1,7, 1,3 a 1,6, 1,4 a 1,9, 1,4 a 1,8, 1,4 a 1,7, 1,5 a 1,9, 1,5 a 1,8, 1,5 a 1,7, 1,6 a 1,8 o 1,6 a 1,9. En algunas formas de realización, la relación de C-media-día/C-media-noche en estado estacionario es 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 1,55, 1,6, 1,65, 1,7, 1,75, 1,8, 1,85 o 1,9. En algunas formas de realización, C-media-día es la concentración plasmática promedio de amantadina medida entre las horas de 5:00, 6:00, 7:00, 8:00 o 9:00 hasta las 16:00, 17:00, 18:00, 19:00 u 20:00 y C-media-noche es la concentración plasmática promedio de amantadina medida entre las 16:00, 17:00, 18:00, 19:00, 20:00, 21:00, 22:00 o 23:00 hasta las 5:00, 6:00, 7:00, 8:00 o 9:00. En algunas formas de realización, C-media-día es la concentración plasmática promedio de amantadina medida dentro de un período de cuatro a doce horas entre las 5:00 y las 20:00; y C-media-noche es la concentración plasmática promedio de amantadina medida dentro de un período de cuatro a doce horas entre las 20:00 y las 5:00. En algunas formas de realización, el C-media-día es la concentración plasmática media de amantadina medida dentro de cualquier período de cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce horas entre las 5:00 y las 20:00; y C-media-noche es la concentración plasmática promedio de amantadina medida

dentro de cualquier período de cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce horas entre las 20:00 y 5:00.

**[0088]** En algunas formas de realización descritas aquí una composición de amantadina se administra a un paciente desde 0 a 4 horas antes de la hora de acostarse. En algunas formas de realización, la composición de amantadina se administra a un paciente de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1 horas antes de acostarse. En algunas formas de realización, la composición de amantadina se administra a un paciente de 0 a 240 minutos, de 0 a 180 minutos, por ejemplo, de 0 a 120 minutos, de 0 a 60 minutos, de 0 a 45 minutos, de 0 a 30 minutos, de 0 a 15 minutos o de 0 a 10 minutos antes de acostarse. En algunas formas de realización, la composición de amantadina se administra a un paciente de 60 a 240 minutos, de 60 a 180 minutos, de 60 a 120 minutos o de 60 a 90 minutos antes de acostarse.

**[0089]** Se ha de entender que la administración a un paciente incluye la administración por un profesional de la salud y la autoadministración por el paciente.

**[0090]** A menos que se especifique lo contrario en el presente documento, el término "hora de acostarse" tiene el significado normal de un momento cuando una persona se retira para el período primario de sueño durante un período de veinticuatro horas. Mientras que para la población en general, la hora de acostarse ocurre por la noche, hay pacientes, como los que trabajan de noche, para quienes la hora de acostarse ocurre durante el día. Por tanto, en algunas formas de realización, la hora de acostarse puede ser en cualquier momento durante el día o la noche.

**[0091]** Como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, la referencia a un perfil de concentración de plasma o una propiedad específica farmacocinética (por ejemplo, Cmax, Cmin, AUC, Tmax, etc.) en un sujeto humano se refiere a un valor medio (o en algunas formas de realización un valor mediano de Tmax) obtenido de adultos sanos determinado en un ensayo clínico de fase I típico diseñado para medir las propiedades farmacocinéticas de un fármaco (ver, por ejemplo, los Ejemplos 2 y 3, a continuación). Las referencias en este documento a Tmax y T1/2 se refieren a valores obtenidos después de la administración de una dosis única en ayunas, a menos que se indique lo contrario.

**[0092]** En algunas formas de realización de la invención, la dosis de la amantadina administrada de acuerdo con la presente invención está dentro o por encima de los rangos normalmente prescritos para las composiciones de liberación inmediata de la amantadina. Como se describe en el presente documento, las dosis unitarias de amantadina administradas de acuerdo con la presente invención son generalmente más altas que los intervalos normalmente prescritos para las composiciones de amantadina de liberación inmediata. Por ejemplo, la dosis recomendada de amantadina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es de 100 mg de amantadina de liberación inmediata administrada dos veces al día. En casos limitados en los que el paciente no obtiene un beneficio suficiente con esa dosis y sujeto a que el paciente pueda tolerar dicha dosis más alta, la dosis diaria puede aumentarse a 300 mg o 400 mg, que siempre se administra en dosis divididas. Antes de la presente invención, la dosis más comúnmente prescrita de amantadina es de 200 mg por día, siempre administrada en dosis divididas. Antes de la presente invención, siempre se administraban más de 200 mg (por ejemplo, 300 mg) en dosis divididas. Para la presente invención, se administran dosis de 260 a 420 mg para el tratamiento de pacientes con EM y accidente cerebrovascular, y las dosis, usos y composiciones de la invención pueden comprender la administración una vez por la noche de una dosis definida por cualquiera de estos rangos, particularmente en dosis de 260 mg a 420 mg, y lo más preferiblemente 340 mg, una vez por noche. En algunas de tales realizaciones, la administración de tales dosis más altas es por la noche, es decir, después de las 16:00 y/o dentro de las 4 horas antes de acostarse. En realizaciones adicionales, la administración de tales dosis más altas puede ser en forma de 1, 2 o 3 cápsulas de tamaño 0, 1 o 2 en el formato normal o EL administradas una vez por la noche.

**[0093]** En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la amantadina se administra como una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización más específica, la amantadina se administra como clorhidrato de amantadina o sulfato de amantadina.

**[0094]** En alguna realización de cualquiera de los aspectos anteriores, una dosis diaria total de 260 mg a 420 mg se administra como una formulación una vez cada noche después de 16:00 y/o dentro de las 4 horas de la hora de acostarse. En algunas formas de realización, la dosis de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada una vez por la noche supera los 300 mg por día (por ejemplo, de 300 a 420 mg por día). La dosis de la invención comprende de 220 mg a 600 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En diversas realizaciones específicas, la dosis diaria o nocturna de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de 230 a 255 mg, 250 a 275 mg, 260 a 275 mg, 270 a 285 mg, 280 a 295 mg, 290 a 305 mg, 300 a 315 mg, 310 a 325 mg, 320 a 335 mg, 330 a 345 mg, 340 a 355 mg, 350 a 365 mg, 360 a 375 mg, 370 a 385 mg, 380 a 395 mg, 390 a 405 mg, 400 a 415 mg o 410 a 420 mg. También se describen dosis una vez al día o por la noche de 50 a 75 mg, 70 a 95 mg, 90 a 115 mg, 110 a 135 mg, 130 a 155 mg, 150 a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 a 215 mg, 210 a 235 mg. En algunas formas de realización preferidas, la dosis diaria o nocturna de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 260 mg a 360 mg, 300 a 360 mg, 330 a 350 mg o 340 mg, 430 a 445 mg o 440 a 455 mg.

**[0095]** En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la composición una vez al día o de noche de la amantadina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma comprende de aproximadamente 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, o 300 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma hasta aproximadamente 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 350 mg, 355 mg, 360 mg, 365 mg, 370 mg, 375 mg, 380 mg, 385 mg, 390 mg, 395 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg o

420 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

**[0096]** En realizaciones específicas descritas en este documento (por ejemplo, cuando la formulación tiene una Tmax media de 8 a 18 horas como se determina a partir de un estudio PK de dosis única en humano en ayunas), toda la dosis diaria de un sujeto de la amantadina se administra una vez, durante un período de menos de aproximadamente cuatro, tres, dos o una horas antes de acostarse (es decir, después de las 16:00 y/o la hora a la que el sujeto desea irse a dormir por la noche).

**[0097]** En algunas formas de realización descritas en este documento (por ejemplo, cuando la formulación tiene una Tmax media de 5 a 11 horas como se determina a partir de un estudio PK de dosis única en humanos en ayunas), la dosis diaria entera de la amantadina de un sujeto puede ser administrada una vez por la mañana (por ejemplo, después de despertarse y no más tarde de las 24:00).

**[0098]** En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la administración de la composición a un paciente con EM resulta en una reducción significativa en los síntomas asociados con la enfermedad o condición. En algunas formas de realización específicas, la administración de la composición da como resultado una reducción de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% o 40% de los síntomas de la EM o las fluctuaciones motoras. En otras realizaciones específicas, la reducción de los síntomas de la EM o las fluctuaciones motoras se mide en una escala numérica utilizada o aceptada por la FDA u otras agencias reguladoras para evaluar la eficacia y aprobar los medicamentos con licencia para el tratamiento de los síntomas de la EM o las fluctuaciones motoras..

**[0099]** Algunas formas de realización descritas en este documento proporcionan una dosis para su uso en un método para mejorar la impresión global del clínico sin aumentar los trastornos del sueño en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una vez todas las noches, 0 a 4 horas antes de la hora de dormir una composición que comprende 260 a 420 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, hidrocloruro de amantadina), y al menos un excipiente modificador de la liberación. En algunos de tales métodos, la dosis de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es de 300 a 360 mg por día, particularmente de 330 a 350 mg por día, y en particular de 340 mg por día.

**[0100]** Algunas formas de realización descritas en la presente memoria proporcionan un método para mejorar la impresión global del clínico sin aumento de los trastornos del sueño en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una vez al día una composición que comprende 260 a 420 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, clorhidrato de amantadina), y al menos un excipiente modificador de la liberación. En algunos de tales métodos, la dosis de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es de 300 a 360 mg por día, particularmente de 330 a 350 mg por día, y en particular de 340 mg por día. En algunos de tales métodos, C-media-día es de 1,2 a 1,7 veces la C-media-noche; en los métodos preferidos, C-media-día se mide entre las 9:00 y 17:00 y la C-media-noche se mide entre las 22:00 y 6:00. En algunos de estos métodos, la administración de una dosis única de la composición a una cohorte de voluntarios humanos sanos en ayunas proporciona una concentración plasmática máxima promedio (Cmax) de 1,4 a 2,8 ng/ml por mg de amantadina o un AUC<sub>0-inf</sub> (Área bajo la curva de concentración-curva de t = 0 a t = infinito) de 46 a 56 ng\*h/mL por mg de amantadina o ambos. En algunos de estos métodos, la administración oral diaria de una dosis de la composición a una cohorte de sujetos humanos proporciona un perfil de concentración plasmática en estado estacionario caracterizado por al menos uno de: (i) una Cmax media de 2,2 a 2,9 ng/ml por mg de amantadina, (ii) una Cmin media de 1,4 a 1,7 ng/ml por mg de amantadina, y (iii) una AUC media 0-24 de 46 a 56 ng\*h/ml por mg de amantadina; en métodos más específicos, se cumplen los tres criterios de (i), (ii) y (iii).

**[0101]** En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la administración de la composición a pacientes da como resultado una mejora significativa en la impresión general de los médicos. En algunas formas de realización específicas, la administración de la composición da como resultado una mejora de aproximadamente 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 o 3,0 puntos en la impresión general de los médicos utilizando una escala de 7 puntos (o cambios proporcionales utilizando una escala diferente). En realizaciones específicas adicionales, la mejora en la impresión general de los médicos se mide en una escala numérica que es utilizada o aceptada por la FDA u otras agencias reguladoras para evaluar la efectividad y aprobar los medicamentos con licencia indicados para pacientes. En otras formas de realización específicas, la escala utilizada para medir la mejora en la impresión general de los médicos podría ser la escala de valoración de la impresión de cambio global de los médicos (CGIC). En otras realizaciones específicas, la mejora en la impresión general de los médicos se mide en relación con el placebo en un ensayo clínico controlado. En otras realizaciones, la mejora en la impresión general de los médicos se mide en relación con la línea de base en un ensayo clínico controlado.

**[0102]** El objeto de la invención tiene esclerosis múltiple. En una realización de la invención, a un paciente con una anomalía en la marcha se le administra una composición que comprende amantadina y al menos un excipiente. En determinadas realizaciones, se administra una formulación de liberación inmediata de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un paciente con esclerosis múltiple o un paciente después de un accidente cerebrovascular una o dos veces al día para proporcionar una mejora en la marcha. En algunas de estas realizaciones, la dosis diaria de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 100 mg a 300 mg.

**[0103]** En ciertas realizaciones, al menos uno de dichos excipientes en la composición para ser administrada es una

versión de la modificación de excipiente.

**[0104]** En ciertas realizaciones, la composición que va a administrarse comprende una forma de liberación prolongada de la amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas de estas realizaciones, la forma de liberación prolongada de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por vía oral, una vez al día para proporcionar una mejora en la marcha en un paciente con una anomalía en la marcha. En algunas de estas realizaciones, la anomalía de la marcha está asociada con la esclerosis múltiple en el paciente. En determinadas realizaciones, la dosis diaria de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 220 mg a 600 mg, 220 mg a 445 mg, 240 mg a 445 mg, 240 mg a 420 mg, 240 mg a 340 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 260 mg a 420 mg.

**[0105]** En ciertas realizaciones, también se le administra al paciente por vía oral uno o más segundos agentes seleccionados del grupo que consiste en 4-aminopiridina, baclofeno, dextrometorfano, fumarato de dimetilo, fingolimod, metilfenidato y teriflunomida, tetrabenazina, y tizanidina, incluyendo sales farmacéuticamente aceptable de los mismos. En determinadas formas de realización, el segundo o los segundos agentes se proporcionan por separado de la composición de amantadina. En determinadas realizaciones, el segundo agente se proporciona en la misma composición que la amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En determinadas formas de realización, el segundo agente se proporciona en una forma de liberación controlada. En algunas formas de realización, la dosis diaria total del segundo agente es 25%, 50%, 75%, 100% de la dosis diaria total proporcionada en la etiqueta del producto aprobado para el segundo agente. En algunas formas de realización, el segundo agente se administra por separado, secuencial o simultáneamente con la amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

**[0106]** En ciertas realizaciones, la administración diaria de amantadina a pacientes con déficit de caminar proporciona una mejora (frente a placebo) en al menos una de las siguientes medidas: TUG (prueba de caminata cronometrada), T25FW (prueba de caminata cronometrada de 25 pies), o 6MWT (prueba de caminata de seis minutos), o prueba de caminata de 2 minutos, o MSWS-12 (escala de caminata de esclerosis múltiple de doce ítems).

**[0107]** En algunas formas de realización de la descripción, se proporciona un método para mejorar la marcha en un sujeto humano, comprendiendo dicho método administrar oralmente a dicho paciente una vez al día por la mañana o por noche, una dosis que comprende (i) 50 mg a 600 mg de un fármaco seleccionado del grupo que consiste en amantadina y sus sales farmacéuticamente aceptables y (ii) al menos un excipiente (por ejemplo, en el que la dosis incluye una composición que comprende los componentes (i) y (ii)). En algunas formas de realización de la invención, la composición puede comprender de 100 mg a 450 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización de la invención, la composición puede comprender 130-210 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, una forma de dosificación que contiene la composición comprende 50 a 75 mg, 70 a 95 mg, 90 a 115 mg, 110 a 135 mg, 130 a 155 mg, 150 a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 a 215 mg, 210 a 235 mg, 230 a 255 mg, 250 a 275 mg, 270 a 295 mg, 290 a 305 mg, 300 a 315 mg, 310 a 325 mg, 320 a 335 mg, 330 a 345 mg, 340 a 355 mg, 350 a 365 mg, 360 a 375 mg, 370 a 385 mg, 380 a 395 mg, 390 a 405 mg, 400 a 415 mg, 410 a 425 mg, 420 a 435 mg, 430 a 445 mg o 440 a 455 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición comprende aproximadamente 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 210, 220 o 340 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición comprende 110 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la composición comprende 130 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la composición comprende 170 mg de hidrocloruro de amantadina. En la invención, el sujeto humano tiene esclerosis múltiple. En algunas formas de realización, la dosis comprende adicionalmente uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en 4-aminopiridina, baclofeno, dextrometorfano, dimetilfumarato, fingolimod, metilfenidato y teriflunomida, tetrabenazina y tizanidina. En algunas formas de realización, el al menos un excipiente es un excipiente que modifica la liberación. En algunas formas de realización, al menos uno de dichos excipientes (o el al menos un excipiente) modifica la liberación de la amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para proporcionar una forma de liberación prolongada, y donde la administración de la dosis proporciona) un Tmax para amantadina de 5 a 18 horas, b) un Cmax de 1,0 a 2,8 ng/ml por mg de amantadina, y c) un AUC<sub>0-inf</sub> de 40 a 75 ng\*h/ml por mg de amantadina medido en un estudio farmacocinético humano de dosis única. En algunas formas de realización, tal dosificación de amantadina da como resultado concentraciones plasmáticas máximas de amantadina que se producen por la mañana o por la tarde, y concentraciones plasmáticas muy bajas por la noche. En algunas formas de realización, el fármaco se proporciona en forma de liberación prolongada. En realizaciones específicas adicionales, la concentración plasmática máxima de amantadina se logra entre 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas hasta aproximadamente 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas después de la administración de una dosis única de la composición (por ejemplo, de 8 horas a aproximadamente 18 horas después de la administración). En algunas formas de realización descritas en el presente documento, la composición de amantadina se administra a un paciente de 0 a 4 horas antes de acostarse. En algunas formas de realización, la composición de amantadina se administra a un paciente de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1 horas antes de acostarse. En algunas formas de realización, la composición de amantadina se administra a un paciente de 0 a 240 minutos, de 0 a 180 minutos, por ejemplo, de 0 a 120 minutos, de 0 a 60 minutos, de 0 a 45 minutos, de 0 a 30 minutos, de 0 a 15 minutos o de 0 a 10 minutos antes de acostarse. En algunas formas de realización, la composición de amantadina se administra a un paciente de 60 a 240 minutos, de 60 a 180 minutos, de 60 a 120 minutos o de 60 a 90 minutos antes de acostarse. En algunas formas de realización descritas en el presente

documento, la composición de amantadina se administra a un paciente por la mañana; en realizaciones más específicas, la composición de amantadina se administra a dicho paciente después de que dicho paciente se despierta pero antes de 3, 4, 5 o 6 horas después de despertar. En algunas formas de realización descritas en el presente documento, la composición de amantadina se administra a un paciente después de que el paciente se despierta por la mañana y antes de las 24:00. En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la administración de la composición a sujetos con enfermedad de EM da como resultado una reducción significativa en la alteración de la marcha de la enfermedad de EM. En una realización específica, la administración de la composición da como resultado al menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% o 40%, 45%, 50%, 55% o 60% de reducción en la alteración de la marcha por enfermedad de EM. En realizaciones específicas adicionales, la marcha (o alteración de la marcha) se mide en una escala numérica que es utilizada o aceptada por la FDA u otras agencias reguladoras para evaluar la efectividad y aprobar medicamentos con licencia para el tratamiento de alteración de la marcha. En algunas formas de realización, la administración una vez al día de la composición de amantadina (o combinación que comprende amantadina) proporciona una mejora en un trastorno del movimiento hipocinético tal como alteración de la marcha. La mejora puede determinarse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como prueba de caminata cronometrada (TUG), prueba de caminata cronometrada de 25 pies (T25FW) o prueba de caminata cronometrada de seis minutos (6MTW). En algunas formas de realización, la composición de una vez al día o una vez por la noche se administra como una, dos, tres o cuatro formas de dosificación unitarias en unidades divididas de manera desigual o, preferiblemente, igualmente. En algunas formas de realización más específicas, la composición se administra como dos o tres formas de dosificación unitarias que comprenden cada una de 85 a 175 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición se administra como dos formas de dosificación unitarias que comprenden cada una de 100 a 175 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición se administra como dos o tres formas de dosificación unitaria de dosificación desigual, o preferiblemente igual, comprendiendo cada una de 85 a 250 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización más específicas, la composición se administra como dos formas de dosificación unitarias, cada una de las cuales comprende de 150 a 180 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

**[0108]** En algunas formas de realización de la divulgación, se proporciona un método de mejorar la marcha en un sujeto humano, comprendiendo dicho método la administración oral a dicho paciente una vez al día o de noche una dosis de (i) 50 mg a 600 mg de un fármaco seleccionado del grupo que consiste en amantadina y sus sales farmacéuticamente aceptables y (ii) al menos un excipiente (por ejemplo, en el que la dosis incluye una composición que comprende los componentes (i) y (ii)). En algunas de tales realizaciones, los métodos tratan los trastornos y enfermedades definidos en el presente documento. En algunas formas de realización, la composición puede comprender de 100 mg a 450 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición puede comprender 130-210 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En varias realizaciones específicas, una forma de dosificación que contiene la composición comprende 50 a 75 mg, 70 a 95 mg, 90 a 115 mg, 110 a 135 mg, 130 a 155 mg, 150 a 175 mg, 170 a 195 mg, 190 a 215 mg, 210 a 235 mg, 230 a 255 mg, 250 a 275 mg, 270 a 295 mg, 290 a 305 mg, 300 a 315 mg, 310 a 325 mg, 320 a 335 mg, 330 a 345 mg, 340 a 355 mg, 350 a 365 mg, 360 a 375 mg, 370 a 385 mg, 380 a 395 mg, 390 a 405 mg, 400 a 415 mg, 410 a 425 mg, 420 a 435 mg, 430 a 445 mg o 440 a 455 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición comprende aproximadamente 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 210, 220 o 340 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición comprende 110 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la composición comprende 130 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la composición comprende 170 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la composición comprende 210 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, el sujeto humano tiene esclerosis múltiple. En algunas formas de realización, la dosis comprende adicionalmente uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en 4-aminopiridina, baclofeno, dextrometorfano, dimetilfumarato, fingolimod, metilfenidato y teriflunomida, tetrabenizina y tizanidina. En algunas formas de realización, el al menos un excipiente es un excipiente que modifica la liberación. En algunas formas de realización, al menos uno de dichos excipientes (o al menos un excipiente) modifica la liberación de la amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para proporcionar una forma de liberación prolongada, y donde la administración de la dosis proporciona a) un  $T_{max}$  para amantadina de 5 a 18 horas, b) un  $C_{max}$  de 1,0 a 2,8 ng/ml por mg de amantadina, y c) un  $AUC_{0-\infty}$  de 40 a 75 ng\* $h/ml$  por mg de amantadina, medido en un estudio farmacocinético humano de dosis única. En algunas formas de realización, tal dosificación de amantadina da como resultado concentraciones plasmáticas máximas de amantadina que se producen por la mañana o por la tarde, y concentraciones plasmáticas muy bajas por la noche. En algunas formas de realización, el fármaco se proporciona en forma de liberación prolongada. En realizaciones específicas adicionales, la concentración plasmática máxima de amantadina se logra entre 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas hasta aproximadamente 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas después de la administración de una dosis única de la composición (por ejemplo, de 8 horas a aproximadamente 18 horas después de la administración). En algunas formas de realización, la concentración plasmática máxima de amantadina se alcanza entre 5 y 9 horas, entre 5 y 10 horas, entre 5 y 11 horas, entre 5 y 12 horas, entre 5 y 13 horas, entre 5 y 14 horas, entre 5 y 16 horas, entre 5 y 18 horas, entre 5 y 20 horas, entre 5 y 22 horas, entre 5 y 24 horas, entre 6 y 9 horas, entre 6 y 10 horas, entre 6 y 11 horas, entre 6 y 12 horas, entre 6 y 13 horas, entre 6 y 14 horas, entre 6 y 16 horas, entre 6 y 18 horas, entre 6 y 20 horas, entre 6 y 22 horas, entre 6 y 24 horas, después de una dosis única de la composición, entre 7 y 9 horas, entre 7 y 10 horas, entre 7 y 11 horas, entre 7 y 12 horas, entre 7 y 13 horas, entre 7 y 14 horas, entre 7 y 16 horas, entre 7 y 18 horas, entre 7 y 20 horas, entre 7 y 22 horas, entre 7 y 24 horas, entre 8 y 9 horas, entre 8 y 10 horas, entre 8 y 11 horas, entre 8 y 12 horas, entre 8 y 13 horas, entre 8 y 14 horas, entre 8 y 16 horas,

entre 8 y 18 horas, entre 8 y 20 horas, entre 8 y 22 horas, entre 8 y 24 horas, entre 9 y 10 horas, entre 9 y 11 horas, entre 9 y 12 horas, entre 9 y 13 horas, entre 9 y 14 horas, entre 9 y 16 horas, entre 9 y 18 horas, entre 9 y 20 horas, entre 9 y 22 horas, entre 9 y 24 horas horas, entre 10 y 11 horas, entre 10 y 12 horas, entre 10 y 13 horas, entre 10 y 14 horas, entre 10 y 16 horas, entre 10 y 18 horas, entre 10 y 20 horas, entre 10 y 22 horas, entre 10 y 24 horas, entre 12 y 13 horas, entre 12 y 14 horas, entre 12 y 16 horas, entre 12 y 18 horas, entre 12 y 20 horas, entre 12 y 22 horas, o entre 12 y 24 horas, después de la administración de una dosis única de la composición. En algunas formas de realización descritas en el presente documento, la composición de amantadina se administra a un paciente de 0 a 4 horas antes de acostarse. En algunas formas de realización, la composición de amantadina se administra a un paciente de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1 horas antes de acostarse. En algunas formas de realización, la composición de amantadina se administra a un paciente de 0 a 240 minutos, de 0 a 180 minutos, por ejemplo, de 0 a 120 minutos, de 0 a 60 minutos, de 0 a 45 minutos, de 0 a 30 minutos, de 0 a 15 minutos o de 0 a 10 minutos antes de acostarse. En algunas formas de realización, la composición de amantadina se administra a un paciente de 60 a 240 minutos, de 60 a 180 minutos, de 60 a 120 minutos o de 60 a 90 minutos antes de acostarse. En algunas formas de realización, la velocidad o la capacidad de caminar se evalúa mediante al menos uno de los siguientes o una combinación de los siguientes: prueba de caminata cronometrada de 25 pies (T25FW), prueba de caminata cronometrada (TUG), prueba de caminata de 2 minutos y/o escala para caminar de esclerosis múltiple de doce ítems (MSWS-12). En algunas formas de realización, se mejora significativamente la marcha del sujeto. En algunas formas de realización, se mejoran los síntomas de la EM. En algunas formas de realización, T25FW, TUG, caminata de 2 minutos y/o MSWS-12 se mejoran significativamente (en relación con el placebo). En algunas formas de realización, la administración de la composición a un sujeto con enfermedad de EM da como resultado una reducción significativa en la alteración de la marcha por enfermedad de EM. En una realización específica, la administración de la composición da como resultado al menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% o 40%, 45%, 50%, 55% o 60% de reducción en la discapacidad para caminar por la enfermedad de EM. En una realización específica, la administración de la composición da como resultado aproximadamente un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% o 40%, 45%, 50%, 55% o 60% de reducción en la dificultad para caminar por la enfermedad de EM. En realizaciones específicas adicionales, la reducción en la discapacidad para caminar se mide en una escala numérica que es utilizada o aceptada por la FDA u otras agencias reguladoras para evaluar la efectividad y aprobar medicamentos con licencia para el tratamiento de la discapacidad para caminar. En algunas formas de realización, la composición de una vez al día o una vez por la noche se administra como formas de dosificación de una, dos, tres o cuatro unidades en unidades divididas de manera desigual o, preferiblemente, igualmente. En algunas formas de realización más específicas, la composición se administra como dos o tres formas de dosificación unitarias que comprenden cada una de 85 a 175 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición se administra como dos formas de dosificación unitarias que comprenden cada una de 100 a 175 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición se administra como dos o tres formas de dosificación unitaria de dosificación desigual, o preferiblemente igual, comprendiendo cada una de 85 a 250 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización más específicas, la composición se administra como dos formas de dosificación unitarias, cada una de las cuales comprende de 150 a 180 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

#### Formulaciones de liberación prolongada

40 [0109] Las composiciones de amantadina de liberación prolongada adecuadas para su uso en la invención se pueden realizar utilizando una variedad de tecnologías de liberación prolongada, tales como las descritas en las publicaciones de patentes referenciadas en la sección de antecedentes arriba. En algunas formas de realización, la invención es un aglomerado en forma de dosificación de cápsulas. En algunas formas de realización, los aglomerados comprenden un núcleo de aglomerados, que está revestido con al menos una capa de fármaco y al menos una capa de revestimiento de liberación prolongada. En algunas formas de realización, los aglomerados se recubren con al menos una capa de fármaco, una capa intermedia tal como un revestimiento de sellado y una capa de revestimiento de liberación prolongada. En algunas formas de realización, el aglomerado, la capa de fármaco o ambos comprenden uno o más aglutinantes.

45 [0110] En algunas formas de realización, la unidad de dosificación comprende una pluralidad de aglomerados revestidos. En algunas formas de realización, los aglomerados tienen un diámetro de, por ejemplo, 300 a 1700 micrómetros, en algunos casos de 500 a 1200 micrómetros. Los aglomerados comprenderán, por ejemplo, sustratos inertes, tales como esferas de azúcar, esferas de celulosa microcristalina (MCC), aglomerados de almidón. En algunas formas de realización, los aglomerados se pueden preparar mediante otros procesos tales como granulación, extrusión, esferonización, etc., o combinaciones de los mismos. Los aglomerados del núcleo comprenderán hidrocloruro de amantadina y excipientes farmacéuticamente aceptables.

#### Aglomerados recubiertos

50 [0111] Los núcleos de aglomerados se recubren con el ingrediente activo, por ejemplo, amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable y/o polimorfo de la misma. En algunas formas de realización, además del ingrediente activo, los aglomerados también comprenden uno o más aglutinantes, tales como por ejemplo hidroxipropilmetylcelulosa, copovidona, povidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etc. En algunas formas de realización, los aglomerados también contienen uno o más excipientes adicionales, tales como agentes anti-pegajosidad (por ejemplo, talco, estearato de magnesio, etc.).

[0112] En algunas formas de realización, los aglomerados de núcleo se recubren con una capa de fármaco que comprende ingrediente activo, y opcionalmente uno o más aglutinantes, agentes anti-pegajosidad y/o disolventes mediante técnicas de revestimiento convencionales tales como revestimiento en lecho fluidizado, revestimiento en bandeja.

5

#### ***Recubrimiento de capa intermedia***

[0113] En algunas formas de realización, los aglomerados están recubiertos con una capa intermedia, tal como un recubrimiento de sellado. En algunas formas de realización, el revestimiento de sellado está adaptado para evitar que los ingredientes del revestimiento de liberación prolongada interactúen con los ingredientes del núcleo del aglomerado, para evitar que la migración de los ingredientes del núcleo del aglomerado se difunda fuera del núcleo del aglomerado hacia la capa de liberación prolongada, etc. Como se describe en este documento, la capa de sellado de la presente invención puede comprender uno o más polímeros formadores de película que incluyen, entre otros, hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC), copovidona, povidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o cualquier combinación de los mismos y similares.

10

[0114] La capa de sellado puede comprender además otros aditivos como plastificantes, tales como, propilenglicol, triacetina, polietilenglicol, citrato de tributilo y, opcionalmente, agentes antiadherentes, tales como, estearato de magnesio, silicato de calcio, silicato de magnesio y dióxido de silicio coloidal o talco.

15

[0115] Aparte de plastificantes y agentes antiadherentes como se mencionó anteriormente, la capa de sellado puede contener, opcionalmente, tampones, colorantes, opacificantes, agentes tensioactivos o bases, que son conocidos para los expertos en la técnica.

20

25

[0116] El recubrimiento de sellado se puede aplicar al núcleo usando técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento de lecho fluidizado, recubrimiento de bandeja, etc. En algunas formas de realización, los núcleos de aglomerados recubiertos con fármaco se recubren con una capa de recubrimiento de sellado que opcionalmente comprende uno o más aglutinantes, agentes anti-pegajosidad y/o disolventes mediante revestimiento en lecho fluidizado o revestimiento en bandeja.

30

#### ***Aglutinantes***

[0117] En algunas formas de realización, los núcleos de aglomerados, la capa de revestimiento intermedia, o ambos pueden comprender uno o más aglutinantes (por ejemplo, polímeros, formadores de película). Los aglutinantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo: ácido algínico y sales del mismo; derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®) y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®); dextrosa microcristalina; amilosa; silicato de magnesio y aluminio; ácidos polisacáridos; bentonitas; gelatina; copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo; crospovidona; povidona; almidón; almidón pregelatinizado; tragacanto, dextrina, un azúcar, como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, melaza, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®) y lactosa; una goma natural o sintética como goma arábiga, tragacanto, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, polivinilpirrolidona (p. ej., Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), alicerce arabogalactano, Veegum®, polietilenglicol, ceras, sodio alginato y similares.

45

#### ***Revestimiento de liberación prolongada***

[0118] Los aglomerados se recubren con un revestimiento de liberación prolongada. El revestimiento de liberación prolongada está adaptado para retrasar la liberación del fármaco de los núcleos de fármaco recubiertos durante un período de tiempo después de la introducción de la forma de dosificación en el entorno de uso. En algunas formas de realización, el revestimiento de liberación prolongada incluye uno o más excipientes de liberación prolongada dependientes o no dependientes del pH. Ejemplos de polímeros de liberación prolongada que no dependen del pH incluyen etilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo (por ejemplo, Eudragit RS), etc. Ejemplos de excipientes de liberación prolongada dependientes del pH incluyen copolímeros de ácido metacrílico, hidroxipropilmetylcelulosa acetato succinato, ftalato de hidroxipropilmetilo de celulosa, y ftalato de acetato de celulosa, etc. El revestimiento de liberación prolongada también puede incluir un formador de poros, tal como povidona, polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, etc., azúcares tales como sacarosa, manitol, lactosa y sales, como cloruro de sodio, citrato de sodio, etc., un plastificante, como ésteres citratados acetilados, glicéridos acetilados, aceite de ricino, ésteres de citrato, sebacato de dibutilo, monoestearato de glicerilo, ftalato de dietilo, glicerol, triglicéridos de cadena media, propilenglicol, polietilenglicol. El revestimiento de liberación prolongada también puede incluir uno o más excipientes adicionales, tales como lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, etc.).

50

55

60

[0119] El revestimiento de liberación prolongada puede aplicarse utilizando técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento en lecho fluidizado, revestimiento en bandeja, etc. Los aglomerados de núcleos recubiertos con medicamento, que comprenden opcionalmente un recubrimiento de sellado, se recubren con el recubrimiento de liberación prolongada por recubrimiento en lecho fluidizado.

***Excipientes de liberación prolongada (polímeros de recubrimiento)***

5 **[0120]** Como se describe aquí, a modo de ejemplo excipientes de liberación prolongada incluyen, pero no se limitan a plásticos insolubles, polímeros hidrofílicos y compuestos grasos. Las matrices de plástico incluyen, pero no se limitan a metacrilato de acrilato-metilo de metilo, cloruro de polivinilo y polietileno. Los polímeros hidrofílicos incluyen, entre otros, polímeros celulósicos como metil y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polímeros de ácido acrílico reticulados como Carbopol® 934, óxidos de polietileno y mezclas de los mismos. Los compuestos grasos incluyen, pero no se limitan a diversas ceras tales como cera de carnauba y triestearato de glicerilo y sustancias de tipo cera que incluyen aceite de ricino hidrogenado o aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos.

10 **[0121]** En ciertas realizaciones, el material plástico puede ser un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo pero no limitado a ácido acrílico y copolímeros de ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, metacrilato de aminoalquilo, copolímero de ácido polí(acrílico), ácido poli(metacrílico), copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), ácido polí(metacrílico) (anhídrido), polimetacrilato, poliacrilamida, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

15 20 **[0122]** En ciertas otras realizaciones, el polímero acrílico está compuesto por uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son bien conocidos en la técnica y se describen en NF XVII como copolímeros completamente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario.

25 30 35 **[0123]** En todavía otras formas de realización, el polímero acrílico es una laca de resina acrílica como el que es comercialmente disponible en Rohm Pharma con el nombre comercial Eudragit®. En realizaciones adicionales, el polímero acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica disponibles comercialmente de Rohm Pharma con los nombres comerciales Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D, respectivamente. Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario, siendo la relación molar de grupos amonio a los ésteres (met)acrílicos neutros restantes 1:20 en Eudragit RL30D y 1:40 en Eudragit® RS30D. El peso molecular medio es de aproximadamente 150.000. Eudragit® S-100 y Eudragit® L-100 también son adecuados para su uso aquí. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas de Eudragit® RL/RS son insolubles en agua y en fluidos digestivos. Sin embargo, los sistemas multiparticulados formados para incluir los mismos son hinchables y permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

40 **[0124]** Los polímeros descritos anteriormente, tales como Eudragit® RL/RS pueden mezclarse juntos en cualquier proporción deseada con el fin de, en última instancia, obtener una formulación de liberación prolongada que tiene un perfil de disolución deseable. Un experto en la técnica reconocerá que también se pueden usar otros polímeros acrílicos, tales como, por ejemplo, Eudragit® L.

***Formadores de poros***

45 **[0125]** En algunas formas de realización, el revestimiento de liberación prolongada incluye un formador de poros. Los formadores de poros adecuados para su uso en el revestimiento de liberación prolongada pueden ser agentes orgánicos o inorgánicos e incluyen materiales que se pueden disolver, extraer o lixivar del revestimiento en el entorno de uso. Los ejemplos de formadores de poros incluyen, pero no se limitan a compuestos orgánicos tales como mono, oligo y polisacáridos que incluyen sacarosa, glucosa, fructosa, manitol, manosa, galactosa, lactosa, sorbitol, pululan, dextrano; polímeros solubles en el entorno de uso tales como polímeros hidrofílicos solubles en agua, tales como povidona, crospovidona, polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxialquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, óxido de polietileno, carbowaxes, Carbopol® y similares, dioles, polioles, alcoholes polihídricos, polialquilenglicoles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles o sus polímeros en bloque, poliglicoles, poli( $\alpha$ - $\Omega$ )alquilendioles; compuestos inorgánicos tales como sales de metales alcalinos, carbonato de litio, cloruro de sodio, bromuro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio, citrato de sodio, sales de calcio adecuadas y similares. En determinadas formas de realización, también se pueden utilizar plastificantes como formadores de poros.

***Cápsulas***

60 65 **[0126]** Los aglomerados de liberación prolongada se puede introducir en una cápsula adecuada mediante el uso de un encapsulador equipado con cámara de dosificación de aglomerados. Los tamaños de las cápsulas pueden ser 00, 0, 0EL, 1, 1EL, 2, 2EL, 3, 4 o 5. Una composición particularmente preferida que proporciona propiedades farmacocinéticas ideales y perfiles de concentración plasmática es una composición de aglomerados en cápsulas que comprende una pluralidad de aglomerados, que normalmente tienen un diámetro de aproximadamente 500  $\mu$ m a 1,2 mm, y preferiblemente de aproximadamente 700  $\mu$ m a 1000  $\mu$ m, donde cada aglomerado comprende un núcleo que comprende amantadina y un aglutinante, y un recubrimiento de liberación prolongada que rodea el núcleo que extiende la liberación de la amantadina

para proporcionar las propiedades farmacocinéticas y los perfiles de concentración plasmática de amantadina deseados descritos anteriormente.

5 **[0127]** En algunas formas de realización, los aglomerados en el aglomerado en cápsula están en un tamaño de 0 o menor, preferentemente un tamaño de 1 o cápsula más pequeña. Los diámetros medios de los aglomerados en algunas formas de realización pueden estar en un rango de 500  $\mu\text{m}$  a 1200  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, de 500  $\mu\text{m}$  a 1100  $\mu\text{m}$ , de 500  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , de 500  $\mu\text{m}$  a 900  $\mu\text{m}$ , de 500  $\mu\text{m}$  a 800  $\mu\text{m}$ , de 500  $\mu\text{m}$  a 700  $\mu\text{m}$ , de 600  $\mu\text{m}$  a 1100  $\mu\text{m}$ , de 600  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , de 600  $\mu\text{m}$  a 900  $\mu\text{m}$ , de 600  $\mu\text{m}$  a 800  $\mu\text{m}$ , de 600  $\mu\text{m}$  a 700  $\mu\text{m}$ , de 700  $\mu\text{m}$  a 1100  $\mu\text{m}$ , de 700  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$ , de 700  $\mu\text{m}$  a 900  $\mu\text{m}$ , o de 700  $\mu\text{m}$  a 800  $\mu\text{m}$ . En algunas formas de realización, los diámetros medios de partículas son,  $\pm 10\%$ , por ejemplo: 500  $\mu\text{m}$ , 550  $\mu\text{m}$ , 600  $\mu\text{m}$ , 650  $\mu\text{m}$ , 700  $\mu\text{m}$ , 750  $\mu\text{m}$ , 800  $\mu\text{m}$ , 850  $\mu\text{m}$ , 900  $\mu\text{m}$ , 950  $\mu\text{m}$ , 1000  $\mu\text{m}$ , 1050  $\mu\text{m}$ , 1100  $\mu\text{m}$ , 1150  $\mu\text{m}$  o 1200  $\mu\text{m}$ .

10 **[0128]** Una composición preferida de la invención es una composición aglomerado en cápsula en la que cada aglomerado comprende un núcleo que comprende una semilla núcleo con una mezcla de amantadina y un aglutinante revestido sobre la semilla núcleo, y un recubrimiento de liberación prolongada que rodea el núcleo que comprende etilcelulosa, un agente formador de poros como hidroxipropilmetilcelulosa o povidona, y un plastificante. En algunas formas de realización, los aglomerados pueden comprender además un revestimiento de sellado entre el núcleo del aglomerado y el revestimiento de liberación prolongada. Los aglomerados se formulan usando métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos en el Ejemplo 1 a continuación. En una realización específica, basada en el peso combinado del núcleo del aglomerado y el recubrimiento de liberación prolongada, la amantadina está presente en cantidades de 20-80% en peso, 45-70% en peso, 40-50% en peso, 45-55% en peso, 50-60% en peso, 55-65% en peso, 60-70% en peso, 65-75% en peso, 70-80% en peso, o 40 a 60% en peso, el aglutinante, que es preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, copovidona o mezclas de los mismos, está presente en cantidades de 1 a 25% en peso, la semilla central, preferiblemente una esfera de azúcar (sin igual) o semilla de celulosa microcristalina (por ejemplo, Celphere®), está presente en cantidades de 8 a 25% en peso, la etilcelulosa está presente en cantidades de 10 a 20% en peso, el agente formador de poros, preferiblemente povidona, está presente en cantidades de 1 a 4% en peso, y el plastificante está presente en cantidades de 1 a 4% en peso. En otra realización específica, basada en el peso combinado del núcleo del aglomerado y el recubrimiento de liberación prolongada, la amantadina está presente en cantidades de 50 a 70% en peso, el aglutinante, que es preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, copovidona o mezclas de los mismos, presente en cantidades de 1 a 25% en peso, la semilla central, preferiblemente una esfera de azúcar (sin igual) o semilla de celulosa microcristalina (por ejemplo, Celphere®), está presente en cantidades de 5 a 15% en peso, la etilcelulosa está presente en cantidades de 1 a 15% en peso, el agente formador de poros, preferiblemente povidona, está presente en cantidades de 0,25 a 4% en peso, y el plastificante está presente en cantidades de 0,25 a 4% en peso.

15 **[0129]** Las realizaciones adicionales de la invención se ilustran en la Tabla 1, a continuación, titulada "Varias formulaciones de amantadina de LP de cápsulas de tamaño 1". Por medio de los métodos y composiciones descritos en el presente documento, se pueden preparar formulaciones que logren las características de disolución deseadas y los perfiles farmacocinéticos diana descritos en el presente documento. Más específicamente, se pueden administrar dosis terapéuticamente eficaces de amantadina una vez por la noche en no más de dos cápsulas de tamaño 1 (o más pequeñas, por ejemplo, tamaño 2 o 3) usando los métodos de fabricación y composiciones que se han descrito en este documento para lograr estos resultados. En particular, se puede lograr una carga de fármaco más alta usando composiciones y métodos de fabricación descritos en este documento. En algunas formas de realización, se puede lograr una carga de fármaco más alta, con el perfil de disolución requerido, usando tamaños de aglomerados de núcleo más pequeños y capas de fármaco aumentadas concomitantemente en núcleos más pequeños, pero sin cambios en la capa de liberación prolongada. En algunas formas de realización, utilizando enfoques de fabricación alternativos descritos en este documento, por ejemplo, extrusión y esferonización, se pueden lograr cargas de fármaco incluso más altas para realizar el perfil de disolución deseado, lo que permite altas cargas de fármaco de amantadina con perfiles farmacocinéticos adecuados, dando como resultado composiciones que son terapéuticamente más eficaces y al menos igualmente bien toleradas, y pueden llenarse en cápsulas de tamaño relativamente pequeño (por ejemplo, tamaño 1, 2 o 3), lo que permite una fácil administración a los pacientes.

30 **Tabla 1: Varias formulaciones de amantadina de LP de cápsulas de tamaño 1**

Fuerza AMT (mg)	Método de fabricación	Tamaño aglomerado de núcleo inerte (mm)	Fármaco activo % p/p	Revestimiento de liberación prolongada % p/p	Densidad aparente (g/cm <sup>3</sup> )	% Llene la cápsula de tamaño 1
85 mg	Recubrimiento de lecho fluido	0,3-0,5	40-50%	10-30%	0,6-1,0	60-70%
110 mg	Recubrimiento de lecho fluido	0,3-0,5	40-50%	10-30%	0,6-1,0	60-70%
140 mg	Recubrimiento de lecho fluido	0,3-0,5	45-50%	10-30%	0,6-1,0	80-90%

(Continuación)

	Fuerza AMT (mg)	Método de fabricación	Tamaño aglomerado de núcleo inerte (mm)	Fármaco activo % p/p	Revestimiento de liberación prolongada % p/p	Densidad aparente (g/cm <sup>3</sup> )	% Llene la cápsula de tamaño 1
5	150 mg	Recubrimiento de lecho fluido	0,3-0,5	50-55%	10-30%	0,6-1,0	80-90%
10	170 mg	Recubrimiento de lecho fluido	0,2-0,3	50-55%	10-30%	0,6-1,0	80-90%
15	170 mg	Esferonización por extrusión, revestimiento en bandeja o lecho fluidizado	N/A	55-75%	10-30%	0,6-1,0	65-75%
20	190 mg	Esferonización por extrusión, revestimiento en bandeja o lecho fluidizado	N/A	55-75%	10-30%	0,6-1,0	75-85%
25	210 mg	Esferonización por extrusión, revestimiento en bandeja o lecho fluidizado	N/A	55-75%	10-30%	0,6-1,0	80-90%
	230 mg	Esferonización por extrusión, revestimiento en bandeja o lecho fluidizado	N/A	55-75%	10-30%	0,6-1,0	85-95%

**[0130]** En alguna realización, la amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en cantidades de 20 a 80% en peso (basado en el peso combinado del núcleo del aglomerado y el recubrimiento de liberación prolongada), con una densidad aparente de 0,3 a 1,2 g/cm<sup>3</sup>. En algunas formas de realización, la amantadina o su sal farmacéuticamente aceptable está presente en cantidades del 20 al 77,5% en peso, del 20 al 75% en peso, del 20 al 72,5% en peso, del 20 al 70% en peso, del 20 al 67,5% en peso, del 20 al 65% en peso, del 20 al 62,5% en peso, del 20 al 60% en peso, del 20 al 57,5% en peso, del 20 al 55% en peso, del 20 al 52,5% en peso, del 20 al 50% en peso, del 20 al 47,5% en peso, del 20 al 45% en peso, del 20 al 42,5% en peso, del 20 al 40% en peso, del 20 al 37,5% en peso, del 20 al 35% en peso, del 20 al 32,5% en peso, del 20 al 30% en peso, del 30 al 80% en peso, del 30 al 77,5% en peso, del 30 al 75% en peso, del 30 al 72,5% en peso, del 30 al 70% en peso, del 30 al 67,5% en peso, del 30 al 65% en peso, del 30 al 62,5% en peso, del 30 al 60% en peso, del 30 al 57,5% en peso, del 30 al 55% en peso, del 30 al 52,5% en peso, del 30 al 50% en peso, del 30 al 47,5% en peso, del 30 al 45% en peso, del 30 al 42,5% en peso, del 30 al 40% en peso, del 40 al 80% en peso, del 40 al 77,5% en peso, del 40 al 75% en peso, del 40 al 72,5% en peso, del 40 al 70% en peso, del 40 al 67,5% en peso, del 40 al 65% en peso, del 40 al 62,5% en peso, del 40 al 60% en peso, del 40 al 57,5% en peso, del 40 al 55% en peso, del 40 al 52,5% en peso, del 40 al 50% en peso, del 40 al 47,5% en peso, del 40 al 45% en peso, del 50 al 80% en peso, del 50 al 77,5% en peso, del 50 al 75% en peso, del 50 al 72,5% en peso, del 50 al 70% en peso, de 50 a 67,5% en peso, de 50 a 65% en peso, de 50 a 62,5% en peso, de 50 a 60% en peso, de 50 a 57,5% en peso, de 50 a 55% en peso, de 60 a 80% en peso, de 60 a 77,5% en peso, 60 a 75% en peso, 60 a 72,5% en peso, 60 a 70% en peso, 60 a 67,5% en peso, 60 a 65% en peso. En algunas formas de realización, la densidad aparente es de 0,3 a 1,2 g/cm<sup>3</sup>, 0,3 a 1,15 g/cm<sup>3</sup>, 0,3 a 1,1 g/cm<sup>3</sup>, 0,3 a 1,05 g/cm<sup>3</sup>, 0,3 a 1,0 g/cm<sup>3</sup>, 0,3 a 0,9 g/cm<sup>3</sup>, 0,3 a 0,8 g/cm<sup>3</sup>, 0,3 a 0,7 g/cm<sup>3</sup>, 0,3 a 0,6 g/cm<sup>3</sup>, 0,3 a 0,5 g/cm<sup>3</sup>, 0,3 a 0,4 g/cm<sup>3</sup>, 0,4 a 1,2 g/cm<sup>3</sup>, 0,4 a 1,15 g/cm<sup>3</sup>, 0,4 a 1,1 g/cm<sup>3</sup>, 0,4 a 1,05 g/cm<sup>3</sup>, 0,4 a 1,0 g/cm<sup>3</sup>, 0,4 a 0,9 g/cm<sup>3</sup>, 0,4 a 0,8 g/cm<sup>3</sup>, 0,4 a 0,7 g/cm<sup>3</sup>, 0,4 a 0,6 g/cm<sup>3</sup>, 0,4 a 0,5 g/cm<sup>3</sup>, 0,5 a 1,2 g/cm<sup>3</sup>, 0,5 a 1,15 g/cm<sup>3</sup>, 0,5 a 1,1 g/cm<sup>3</sup>, 0,5 a 1,05 g/cm<sup>3</sup>, 0,5 a 1,0 g/cm<sup>3</sup>, 0,5 a 0,9 g/cm<sup>3</sup>, 0,5 a 0,8 g/cm<sup>3</sup>, 0,5 a 0,7 g/cm<sup>3</sup>, 0,5 a 0,6 g/cm<sup>3</sup>, 0,6 a 1,2 g/cm<sup>3</sup>, 0,6 a 1,15 g/cm<sup>3</sup>, 0,6 a 1,1 g/cm<sup>3</sup>, 0,6 a 1,05 g/cm<sup>3</sup>, 0,6 a 1,0 g/cm<sup>3</sup>, 0,6 a 0,9 g/cm<sup>3</sup>, 0,6 a 0,8 g/cm<sup>3</sup>, 0,6 a 0,7 g/cm<sup>3</sup>, 0,7 a 1,2 g/cm<sup>3</sup>, 0,7 a 1,15 g/cm<sup>3</sup>, 0,7 a 1,1 g/cm<sup>3</sup>, 0,7 a 1,05 g/cm<sup>3</sup>, 0,7 a 1,0 g/cm<sup>3</sup>, 0,7 a 0,9 g/cm<sup>3</sup>, 0,7 a 0,8 g/cm<sup>3</sup>, 0,5 a 1,2 g/cm<sup>3</sup>, 0,8 a 1,15 g/cm<sup>3</sup>, 0,8 a 1,0,1 g/cm<sup>3</sup>, 0,8 a 1,05 g/cm<sup>3</sup>, 0,8 a 1,0 g/cm<sup>3</sup>, 0,8 a 0,9 g/cm<sup>3</sup>, 0,9 a 1,2 g/cm<sup>3</sup>, 0,9 a 1,15 g/cm<sup>3</sup>, 0,9 a 1,1 g/cm<sup>3</sup>, 0,9 a 1,05 g/cm<sup>3</sup> o 0,9 a 1,0 g/cm<sup>3</sup>. En algunas formas de realización, la composición está en una unidad de dosificación que comprende un aglomerado en una formulación de cápsula, en donde el tamaño de la cápsula es de tamaño 00, tamaño 0, tamaño 1, tamaño 2 o tamaño 3. En algunas formas de realización preferidas, la unidad de dosificación incluye aglomerados que contienen de 50 a 250 mg de amantadina en un tamaño de 0, 1, 2 o 3 cápsulas. En algunas formas de realización, la unidad de dosificación incluye aglomerados que contienen de 100 a 250 mg, por ejemplo, de 100 a 200 mg de amantadina en una cápsula de tamaño 0, 1, 2 o 3, preferiblemente una cápsula de tamaño 1, 2 o 3. En algunas formas de realización, la unidad de dosificación comprende aproximadamente 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 210 o 220 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la unidad de dosificación comprende 110 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la unidad de dosificación comprende 130 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la unidad de dosificación comprende 170 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la unidad de dosificación comprende 210 mg de hidrocloruro de amantadina.

**[0131]** Los plastificantes adecuados incluyen triglicéridos de cadena media, ftalato de dietilo, ésteres de citrato,

polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, aceite de ricino y similares. Los aglomerados se envasan en cápsulas para proporcionar la concentración deseada de amantadina. Una ventaja de esta composición es que proporciona las propiedades de liberación deseadas que hacen que la composición sea adecuada para su administración durante dicho período antes de acostarse. Una ventaja adicional es que el recubrimiento de liberación prolongada es lo suficientemente duradero para que la cápsula se pueda abrir y los aglomerados se pueden esparcir sobre los alimentos para su administración a pacientes que tienen dificultad para tragar las píldoras, sin afectar adversamente las propiedades de liberación de la composición. Cuando la composición se administra espolvoreando sobre alimentos, se prefiere utilizar un alimento blando como puré de manzana o pudín de chocolate, que se consume en 30 minutos, y preferiblemente en 15 minutos. Una ventaja adicional más de la composición descrita anteriormente es que tiene muy buena reproducibilidad de lote a lote y estabilidad de vida útil.

5 [0132] En realizaciones adicionales, 110 mg a 210 mg de amantadina de LP en una cápsula de tamaño 1 de la composición de la invención tiene un perfil de disolución *in vitro* de la amantadina de no más de 25% a las 2 horas, 55-85% a 6 horas, y al menos el 80% a las 12 horas, medido usando un Aparato II USP (Paletas) a 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución. Más preferiblemente, la disolución *in vitro* se caracteriza además por una liberación de amantadina de no más del 10% a 1 hora, 30-50% a las 4 horas y al menos 90% a las 12 horas.

10 [0133] En algunas formas de realización, la composición tiene un perfil de disolución *in vitro* de amantadina que muestra al menos uno de (i) no más de 25% de disolución a las 2 horas, (ii) no más de 25-55% de disolución en 6 horas y (iii) disolución de al menos 80% a las 12 horas, usando un Aparato II USP (Paletas) a 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución. En algunas formas de realización, se cumplen dos de los criterios (i), (ii) y (iii). En algunas formas de realización, se cumplen los tres criterios (i), (ii) y (iii).

15 [0134] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la composición tiene un perfil de disolución *in vitro* de amantadina que muestra al menos uno de (i) no más del 20% de disolución a 1 hora, (ii) aproximadamente 25-45% de disolución a las 2 horas, (iii) no más de 50-80% de disolución a las 4 horas, y (iii) al menos 80% de disolución a las 8 horas, usando un Aparato II USP (Paletas) a 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución. En algunas formas de realización, se cumplen dos de los criterios (i), (ii) y (iii). En algunas formas de realización, se cumplen los tres criterios (i), (ii) y (iii).

20 [0135] En algunas formas de realización de cualquiera de los aspectos anteriores, la composición tiene un perfil de disolución *in vitro* de amantadina que muestra al menos uno de (i) aproximadamente 35-55% de disolución a las 2 horas, (ii) no más de 60-80% de disolución a las 4 horas, y (iii) al menos 90% de disolución a las 8 horas, usando un Aparato II USP (Paletas) a 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución. En algunas formas de realización, se cumplen dos de los criterios (i), (ii) y (iii). En algunas formas de realización, se cumplen los tres criterios (i), (ii) y (iii).

25 [0136] Una composición de aglomerado en cápsula de la invención se prefiere, además de tener las propiedades anteriores de disolución *in vitro* y cualquiera de las propiedades farmacocinéticas se ha descrito anteriormente (por ejemplo, perfil de liberación *in vivo*, Tmax, ratio Cmax/Cmin, etc.) que hacen que la composición sea adecuada para su administración en dicho período antes de acostarse. La composición se caracteriza además por proporcionar un Cmax de 1,6-2,4 ng/ml por mg de amantadina y un AUC<sub>0-inf</sub> de 40-75 ng\*h/ml por mg de amantadina después de la administración oral de una dosis única de la cápsula a un sujeto humano en ayunas. Una composición preferida de aglomerados en cápsulas se caracteriza además por una concentración plasmática en estado estacionario en la que la administración oral una vez por la noche de la cápsula a un sujeto humano proporciona un Cmax de 2,4 a 4,2 ng/ml por mg de amantadina, una Cmin de 1,1 a 2,6 ng/ml por mg de amantadina y un AUC<sub>0-24</sub> de 48-73 ng\*h/ml por mg de amantadina.

30 [0137] Las composiciones de aglomerado en cápsula descritas anteriormente pueden proporcionarse en una resistencia adecuada para la terapia de amantadina. Las concentraciones típicas oscilan entre al menos aproximadamente 50 mg y aproximadamente 250 mg. En una realización específica, la concentración de la cápsula es de 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 210 mg y 220 mg, que proporciona una dosis única de AUC<sub>0-inf</sub> por mg que equivale a una tableta de 100 mg de una formulación de liberación inmediata de amantadina HC1 (p. ej., Symmetrel® u otra referencia del libro naranja de la FDA incluido fármaco). Se pueden administrar una, dos o tres de tales cápsulas a un sujeto en el período antes de acostarse. En una realización preferida, se administran entre 220 mg y 650 mg de amantadina usando 2 cápsulas de formulaciones LP adecuadas una vez por la noche.

#### Otras formas de dosificación de liberación prolongada

35 [0138] La persona experta en la técnica reconocerá que otras formas de realización de composiciones de liberación prolongada pueden estar previstas, además de la formulación de cápsulas descrita anteriormente. Dichas otras realizaciones incluyen formas de dosificación sólidas de liberación prolongada, tales como tabletas, cápsulas, cápsulas de gel, polvos, aglomerados, perlas, etc. Incluidas en tales composiciones de liberación prolongada están aquellas que tienen las características de liberación y el perfil farmacocinético *in vivo* para ser empleadas en la invención. En algunas formas de realización, la persona experta en la técnica puede emplear, con el ajuste apropiado de las características de diseño para lograr el perfil farmacocinético necesario descrito en este documento, la tecnología de liberación prolongada descrita en la Patente de los EE. UU. Nº 5,358,721, de Guittard et al., o la Patente de los EE. UU. Nº 6,217,905, de Edgren

et al., o la patente de EE. UU. N° 8,574,626, de Vergez et al., cada una de las cuales describe una forma de dosificación osmótica oral de amantadina. En otras realizaciones, la persona experta en la técnica puede emplear, de nuevo con el ajuste apropiado de las características de diseño, la tecnología descrita en la Patente de EE. UU. N° 6,194,000, de Smith et al., Patente N° 8,741.343 o Solicitud de Patente de EE. UU. N°s de publicación US 2006/0252788, US 2006/0189694, US 2006/0142398, US 2008/0227743 US2011/0189273, US2015/0045446, US2015/0051292 o US2014/0242163, todos a Went et al., cada uno de los cuales describe la administración de un antagonista del receptor de NMDA, tal como amantadina, opcionalmente en forma de liberación controlada.

5 [0139] Algunas formas de realización proporcionan una dosis de la invención para uso en un método de administración de una vez cada noche de amantadina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como hidrocloruro de amantadina) a un sujeto en necesidad del mismo, comprendiendo dicho método administrar oralmente una liberación prolongada (LP) que comprende amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, menos de cuatro horas antes de acostarse (y/o después de las 16:00). En algunas formas de realización, la administración se produce menos de cuatro horas antes de acostarse. En algunas formas de realización, el método mejora la impresión global del médico y lo hace sin inducir o aumentar las alteraciones del sueño en el paciente. En algunas formas de realización, la composición se agrega a los alimentos antes de la administración. En algunas formas de realización, no hay aumento en la concentración plasmática de amantadina durante al menos una hora después de la administración. En algunas formas de realización, no hay aumento en la concentración plasmática de amantadina durante al menos dos horas después de la administración. En algunas formas de realización, la amantadina tiene una Tmax de dosis única de 9 a 18 horas y/o una Tmax en estado estacionario de 7 a 13 horas. En algunas formas de realización, la amantadina tiene una Tmax de dosis única de 12 a 18 horas después de la administración, y/o una Tmax en estado estacionario de 8 a 12 horas. En algunas formas de realización, la amantadina tiene una Tmax de dosis única de 12 a 16 horas después de la administración y/o una Tmax en estado estacionario de 9 a 12 horas. En algunas formas de realización, una administración oral una vez por la noche de la composición a un sujeto humano proporciona un perfil de concentración plasmática en estado estacionario caracterizado por un aumento de la concentración de amantadina de menos del 25% a las tres horas de la administración. En algunas formas de realización, la curva PK tiene una relación Cmax/Cmin de 1,3 a 3,0. En algunas formas de realización, la relación C-media-día/C-media-noche en estado estacionario es de 1,4 a 1,7. En algunas formas de realización, la concentración plasmática media de amantadina durante el día (C-media-día) en estado estacionario es de 500-2000 ng/ml. En algunas formas de realización, la amantadina es clorhidrato de amantadina o sulfato de amantadina. 10 En algunas formas de realización, la composición comprende de 260 a 420 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición se administra como dos, tres o cuatro formas de dosificación unitarias que comprenden cada una de 85 a 175 mg de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición se administra como dos formas de dosificación unitarias que comprenden cada una de 130 a 210 mg de amantadina de liberación prolongada, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición está dentro de una cápsula de tamaño de cápsula nº 1. En algunas formas de realización, la composición comprende de 260 mg a 340 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición comprende 340 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición comprende 170 mg de hidrocloruro de amantadina. En algunas formas de realización, la administración oral de una dosis única de la composición a un sujeto humano en ayunas proporciona una concentración plasmática máxima (Cmax) de 1,1 a 1,7 ng/ml por mg de amantadina, y un AUC<sub>0-inf</sub> de 46 a 56 ng\*h/mL por mg de amantadina. En algunas formas de realización, la administración oral una vez por la noche de una dosis de la composición a un sujeto humano proporciona un perfil de concentración plasmática en estado estacionario caracterizado por: (a) un Cmax de 2,0 a 3,1 ng/ml por mg de amantadina; (b) una Cmin de 1,3 a 2,0 ng/ml por mg de amantadina, y (c) un AUC<sub>0-24</sub> de 46 a 56 ng\*h/ml por mg de amantadina. En algunas formas de realización, el perfil de concentración plasmática en estado estacionario se caracteriza además por: (d) ningún aumento en la concentración plasmática de amantadina durante al menos una hora después de la administración; y (e) una relación Cmax/Cmin de 1,3 a 3,0. En algunas formas de realización, el perfil de concentración plasmática en estado estacionario se caracteriza además por: (f) ningún aumento en la concentración de amantadina durante al menos dos horas después de la administración; y (g) una relación Cmax/Cmin de 1,4 a 2,6. 15 20 25 30 35 40 45 50

55 [0140] En algunas formas de realización, la composición tiene un perfil de disolución *in vitro* de la amantadina de no más de 25% a las 2 horas, 55-85% a las 6 horas, y al menos 80% a las 12 horas, usando un aparato II USP (Paletas) a 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución. En algunas formas de realización, la composición tiene un perfil de disolución *in vitro* de amantadina de no más del 25% a las 2 horas, 25-55% a las 6 horas y al menos 80% a las 12 horas, usando un Aparato II de la USP (paletas) en 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución. En algunas formas de realización, la composición tiene un perfil de disolución *in vitro* de amantadina de no más del 20% a 1 hora, 25-45% a las 2 horas, 50-80% a las 4 horas y al menos 80% a las 8 horas, usando un aparato II USP (paletas) a 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución. En algunas formas de realización, el perfil de disolución *in vitro* de amantadina se caracteriza además por una liberación de amantadina de no más del 10% a 1 hora, 30-50% a las 4 horas y al menos 90% a las 12 horas. En algunas formas de realización, las propiedades de disolución *in vitro* facilitan las propiedades farmacocinéticas descritas en el presente documento. En algunas formas de realización, la composición tiene un perfil de AUC después de la administración de una dosis única de la composición caracterizado por: un AUC fraccional de 0 a 4 horas que es menos del 5% de AUC<sub>0-inf</sub>; un AUC fraccional de 0 a 8 horas que es aproximadamente del 5 al 15% del AUC<sub>0-inf</sub>; un AUC fraccional de 0 a 12 horas que es aproximadamente del 10 al 40% del AUC<sub>0-inf</sub>; un AUC fraccional de 0 a 18 horas que es aproximadamente del 25 al 60% del AUC<sub>0-inf</sub>; y un AUC fraccional de 0 a 24 horas 60 65

que es aproximadamente del 40 al 75% del  $AUC_{0-\infty}$ . En algunas formas de realización, la composición tiene un perfil de  $AUC$  después de la dosificación una vez por la noche de la composición en condiciones de estado estacionario caracterizado por: un  $AUC$  fraccional de 0 a 4 horas que es aproximadamente del 2 al 25% del  $AUC_{0-24}$ ; un  $AUC$  fraccional de 0 a 8 horas que es aproximadamente del 15 al 50% del  $AUC_{0-24}$ ; un  $AUC$  fraccional de 0 a 12 horas que es aproximadamente del 30 al 70% del  $AUC_{0-24}$ ; y un  $AUC$  fraccional de 0 a 18 horas que es aproximadamente del 60 al 95% del  $AUC_{0-24}$ .

5 **[0141]** Algunas formas de realización proporcionan una composición farmacéutica para cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, en donde dicha composición es para la administración oral y comprende al menos 10 una cápsula para administración oral, comprendiendo dicha cápsula una pluralidad de aglomerados, comprendiendo cada aglomerado: (a) un núcleo de aglomerado que comprende amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un recubrimiento de liberación prolongada que rodea el núcleo del aglomerado. En algunas formas de realización, la composición comprende dos de dichas cápsulas. En algunas formas de realización, el revestimiento de liberación prolongada comprende etilcelulosa, al menos uno de entre povidona e hidroxipropilmetylcelulosa y un plastificante. En 15 algunas formas de realización, el núcleo de la pastilla comprende amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un aglutinante revestido sobre una semilla de núcleo. En algunas formas de realización, basado en el peso combinado del núcleo del aglomerado y el recubrimiento de liberación prolongada, la amantadina está presente en cantidades del 40 al 60% en peso, el aglutinante está presente en cantidades del 8 al 25% en peso, la semilla del núcleo está presente en cantidades del 1 al 25% en peso, la etilcelulosa está presente en cantidades del 10 al 20% en peso, la 20 povidona está presente en cantidades del 1 al 4% en peso y el plastificante está presente en cantidades del 1 al 4% en peso. En algunas formas de realización, la composición comprende además un revestimiento de sellado entre el núcleo de la pastilla y el revestimiento de liberación prolongada. En algunas formas de realización, el núcleo de aglomerado comprende un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetylcelulosa, copovidona y mezclas de 25 los mismos. En algunas formas de realización, el plastificante se selecciona del grupo que consiste en triglicéridos de cadena media, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados y aceite de ricino.

30 **[0142]** Algunas formas de realización proporcionan una dosis de la invención para uso en un método de administración de amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un sujeto humano en necesidad del mismo, comprendiendo dicho método administrar oralmente una composición farmacéutica que comprende amantadina en al 35 menos una cápsula para administración oral (por ejemplo, una cápsula), comprendiendo dicha cápsula una pluralidad de aglomerados, comprendiendo cada aglomerado: (a) un núcleo de aglomerado que comprende amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (b) un recubrimiento de liberación prolongada que rodea el aglomerado centro. En algunas formas de realización, la composición comprende dos de dichas cápsulas. En algunas formas de realización, el revestimiento de liberación prolongada comprende etilcelulosa, al menos una de entre povidona e hidroxipropilmetylcelulosa y un plastificante. En algunas formas de realización, el núcleo de la pastilla comprende amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un aglutinante revestido sobre una semilla de núcleo. En algunas formas de realización, basado en el peso combinado del núcleo del aglomerado y el recubrimiento de liberación prolongada, la amantadina está presente en cantidades del 40 al 60% en peso, el aglutinante está presente en cantidades del 8 al 25% en peso, la semilla del núcleo está presente en cantidades del 1 al 25% en peso, la etilcelulosa 40 está presente en cantidades del 10 al 20% en peso, la povidona está presente en cantidades del 1 al 4% en peso y el plastificante está presente en cantidades del 1 al 4% en peso. En algunas formas de realización, la composición comprende además un revestimiento de sellado entre el núcleo de la pastilla y el revestimiento de liberación prolongada. En algunas formas de realización, el núcleo del aglomerado comprende un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetylcelulosa, copovidona y mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, el 45 plastificante se selecciona del grupo que consiste en triglicéridos de cadena media, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados y aceite de ricino.

50 **[0143]** Algunas formas de realización proporcionan una composición farmacéutica adecuada para la administración una vez al día por vía oral a un paciente en necesidad del mismo de dicha composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de liberación prolongada que se puede administrar como no más de dos cápsulas de tamaño 0 o más pequeñas en una sola administración diaria. En algunas formas de realización, la composición comprende 110-220 mg de amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, la composición tiene un perfil de disolución *in vitro* de amantadina de no más del 25% a las 2 horas, 40-80% a las 6 horas y al menos 80% a las 12 horas, usando un 55 Aparato II de la USP (paletas) en 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución. En algunas formas de realización, la composición comprende una pluralidad de aglomerados, comprendiendo cada aglomerado: (a) un núcleo de aglomerados que comprende amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (b) un recubrimiento de liberación prolongada que rodea el núcleo de aglomerados. En algunas formas de realización, el revestimiento de liberación prolongada comprende etilcelulosa, al menos una de entre povidona e hidroxipropilmetylcelulosa y un plastificante. En algunas formas de realización, el núcleo de la pastilla comprende amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un aglutinante revestido sobre una semilla de núcleo. En algunas formas de realización, la composición comprende amantadina y, basándose en el peso combinado del núcleo de la pastilla y el recubrimiento de liberación prolongada, la amantadina está presente en cantidades de 40 a 70% en peso. En algunas formas de realización, el núcleo de la pastilla comprende una semilla de núcleo que comprende azúcar o celulosa 60 microcristalina que tiene entre 100 y 500 micrómetros de diámetro. En algunas formas de realización, la densidad aparente está comprendida entre 0,5 y 1 g/cm<sup>3</sup>. En algunas formas de realización, la composición comprende un revestimiento de 65

sellado entre el núcleo de la pastilla y el revestimiento de liberación prolongada. En algunas formas de realización, el núcleo del aglomerado comprende un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetylcelulosa, copovidona y mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, el plastificante se selecciona del grupo que consiste en triglicéridos de cadena media, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados y aceite de ricino.

5 [0144] Algunas formas de realización en el presente documento proporcionan una dosis de la invención para uso en un método para reducir las alteraciones del sueño en un sujeto humano sometido a tratamiento con amantadina, comprendiendo dicho método una vez cada noche la administración de una composición de liberación prolongada (LP) 10 que comprende amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, menos de cuatro horas antes de acostarse (y/o después de las 16:00). En algunas formas de realización, la composición se agrega a los alimentos antes de la administración. En algunas formas de realización, no hay aumento en la concentración plasmática de amantadina durante al menos una hora después de la administración. En algunas formas de realización, la composición se agrega a los 15 alimentos antes de la administración. En algunas formas de realización, no hay aumento en la concentración plasmática de amantadina durante al menos una hora después de la administración. En algunas formas de realización, no hay aumento en la concentración plasmática de amantadina durante al menos dos horas después de la administración.

20 [0145] En algunas formas de realización, una administración diaria de la composición de la amantadina (o combinación que comprende amantadina) proporciona una mejora en un trastorno del movimiento hipocinético, tales como la marcha. La mejora puede determinarse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como prueba de caminata cronometrada (TUG), prueba de caminata cronometrada de 25 pies (T25FW) o prueba de caminata cronometrada de seis minutos (6MTW). En pacientes con esclerosis múltiple, la composición o combinación de amantadina que comprende amantadina proporciona una mejora en la fatiga que puede ser determinada por la escala de fatiga cognitiva motora (FSMC). En pacientes con depresión, la composición o combinación de amantadina que comprende amantadina proporciona una 25 mejora en la depresión que puede ser determinada por el inventario de Depresión de Beck-2 (BDI-2). En pacientes con esclerosis múltiple, la composición o combinación de amantadina que comprende amantadina proporciona una mejora en la marcha que puede determinarse mediante la prueba de marcha cronometrada de 25 pies (T25FW), la prueba de marcha cronometrada (TUG), la prueba de marcha de 2 minutos y/o, escala de caminata de esclerosis múltiple de doce ítems (MSWS-12). En pacientes con esclerosis múltiple, la composición o combinación de amantadina que comprende 30 amantadina proporciona una mejora en la cognición que puede ser determinada por la prueba de Modalidades de Dígitos de Símbolo (SDMT), Prueba de Aprendizaje Verbal de California segunda edición (CVLT-II) con recuerdo retardado, Prueba Revisada de Memoria Visuoespacial Breve (BVMT-R) con recuperación diferida y/o evaluación cognitiva internacional breve para la esclerosis múltiple (BICAMS). Por ejemplo, en algunas formas de realización la presente invención puede proporcionar una mejora según lo determinado por la evaluación en el ejemplo 10 y/o el ejemplo 11.

35 [0146] La presente invención puede entenderse mejor por referencia a los siguientes ejemplos.

**Ejemplo 1: Formulaciones de aglomerados recubiertos de amantadina de liberación prolongada**

40 [0147] Las composiciones de aglomerados recubiertos de amantadina HCl de liberación prolongada diseñadas para administración nocturna se prepararon usando los componentes y las cantidades relativas mostradas en la Tabla 2, a continuación. Para cada composición, la solución de revestimiento de fármaco se preparó añadiendo HPMC 5 cps y copovidona a alcohol isopropílico con agitación continua. Se añadió agua purificada a esta dispersión y se continuó agitando hasta que se formó una solución transparente. A continuación, se añadió fármaco (Amantadine HCl) a esta 45 solución aglutinante y se continuó agitando hasta que el fármaco se disolvió por completo. Finalmente, se añadió talco y se dispersó uniformemente mediante agitación.

50 [0148] Se cargaron perlas de Celphere (tamaños de cribado del nº 35 al nº 50, es decir, de 300 a 500 micrómetros) en una unidad de revestimiento Wurster. La dispersión de recubrimiento de fármaco se pulverizó sobre las perlas seguido de un período de secado. Los aglomerados resultantes revestidos con fármaco se tamizaron para retener la fracción entre los tamices nº 18 y nº 24 (aproximadamente 700 µm a 1 mm de diámetro).

55 [0149] La solución de sellado de recubrimiento se preparó mediante la adición de HPMC 5 cps a alcohol isopropílico con agitación continua. Se añadió agua purificada a esta dispersión y se continuó agitando hasta que se formó una solución transparente. Se añadió talco y se dispersó uniformemente mediante agitación. Los aglomerados recubiertos con fármaco tamizados se cargaron en una unidad de recubrimiento Wurster. La dispersión de revestimiento de sellado se pulverizó sobre los aglomerados revestidos con fármaco seguido de un período de secado para eliminar el disolvente residual y el agua de los aglomerados. Los aglomerados resultantes revestidos con sellado se tamizaron para retener la fracción entre los tamices nº 18 y nº 24.

60 [0150] La solución de LP de recubrimiento se preparó disolviendo etilcelulosa (viscosidad 7 cps) en alcohol isopropílico y agua purificada y agitar hasta que se formó una solución clara. A continuación, se disolvió povidona K-90 en esta solución transparente seguido de la adición de plastificante Miglyol 812N con agitación continua para formar una solución transparente. Los aglomerados revestidos con sellado tamizado se cargaron en una unidad de revestimiento Wurster. La solución de revestimiento LP se pulverizó sobre los aglomerados revestidos con sellado seguido de un período de secado para afectar al revestimiento LP y eliminar el disolvente residual y el agua en los aglomerados. Después de secar, se

extendió estearato de magnesio sobre el lecho superior de los aglomerados revestidos en la región del anillo seguido de la recirculación de los aglomerados en la unidad Wurster para mezclar el estearato de magnesio con los aglomerados revestidos. Los aglomerados resultantes revestidos con LP se tamizaron para retener la fracción entre los tamices nº 18 y nº 24.

5

**[0151]** El peso deseado de los aglomerados revestidos LP que contienen la dosis unitaria se introdujeron en vacío 1 de gelatina dura cubierta de la cápsula (tamaño 1 durante 60 - 140 mg fuerza) utilizando un encapsulador equipado con cámara de dosificación de aglomerados.

10

**Tabla 2: Composición de las cápsulas de amantadina HCl LP**

Componente	Función	combinado p/p de cápsula
<b>Núcleo de aglomerado</b>		
Clorhidrato de amantadina USP	Activo	40-50%
Esferas de celulosa microcristalina (Celphere®)	Semillas de núcleo	10-15%
Hidroxipropilmetylcelulosa 5 cps USP	Aglutinante	10-15%
Copovidona	Aglutinante	1-5%
Talco USP	Antiadherente	1-5%
Alcohol isopropílico	Solvente	1
Agua	Solvente	1
<b>Recubrimiento de sellado (opcional)</b>		
Hidroxipropilmetylcelulosa 3 cps USP	Polímero de revestimiento	5-10%
Talco USP	Anti-tack	0-5%
Alcohol isopropílico	Solvente	1
Agua	Solvente	1
<b>Recubrimiento de liberación prolongada</b>		
Etilcelulosa	Polímero de revestimiento	10-20%
Povidona	Formador de poros	1-5%
Triglicéridos de cadena media	Plastificante	1-5%
Alcohol isopropílico	Solvente	1
Agua	Solvente	1
Estearato de magnesio NF	Lubricante	0-1%
Densidad de aglomerados		0,6 – 0,9 gm/cm <sup>3</sup>
NF = Formulario nacional		
1 Agua purificada y el alcohol isopropílico se eliminan durante el procesamiento.		

40

**[0152]** La disolución in vitro de cápsulas preparada anteriormente se ensayó usando un aparato II USP (paletas) a 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución. Las cápsulas que cumplen las especificaciones de disolución deseadas liberan no más del 25% del fármaco en 2 horas, 40-80% en 6 horas y al menos 80% a las 12 horas. En un perfil de disolución exemplar, hubo 0% de liberación de fármaco a 1 hora, 12% de liberación a las 2 horas, 43% de liberación a las 4 horas, 68% de liberación a las 6 horas, 83% de liberación a las 8 horas, 92% de liberación a las 10 horas y 97% de liberación a las 12 horas. Las cápsulas preparadas de acuerdo con el método anterior exhibieron una buena estabilidad en almacenamiento y reproducibilidad de lote a lote al escalar.

45

**Ejemplo 2: La formulación de aglomerados recubiertos de amantadina de liberación prolongada con una mayor carga de fármaco**

50

**[0153]** Las composiciones de aglomerados recubiertos de amantadina HCl de liberación prolongada diseñadas para la administración durante la noche se preparan usando los componentes y cantidades relativas que se muestran en la Tabla 3 a continuación y el proceso de fabricación descrito en el Ejemplo 1.

55

**[0154]** El diámetro de los núcleos inertes es de 200 a 300 micrones. El diámetro de los aglomerados recubiertos es de 600 a 1200 micrones. La densidad aparente de los aglomerados revestidos es 0,7 - 1,2 g/cm<sup>3</sup>.

60

**[0155]** El peso deseado de los aglomerados revestidos LP que contienen la dosis unitaria se llenan en una cáscara de gelatina dura vacía (tamaño 1 para fuerza de 170 mg) utilizando un encapsulador equipado con cámara de dosificación de aglomerado.

Tabla 3: Composición de las cápsulas de amantadina HCl LP

Componente	Función	combinado p/p de cápsula
<b>Núcleo de aglomerados</b>		
Clorhidrato de amantadina USP	Activo	50-65%
Esferas de celulosa microcristalina (Celphere®)	Semillas de núcleo	1-15%
Hidroxipropilmetylcelulosa USP	Aglutinante	5-25%
Copovidona	Aglutinante	1-5%
Talco USP	Antiadherente	1-5%
Alcohol isopropílico	Solvente	—1
Agua	Solvente	—1
<b>Recubrimiento de sellado (opcional)</b>		
Hidroxipropilmetylcelulosa USP	Polímero de revestimiento	0-10%
Talco USP	Antiadherente	0-5%
Alcohol isopropílico	Solvente	—1
Agua	Solvente	—1
<b>Recubrimiento de liberación prolongada</b>		
Etilcelulosa	Polímero de revestimiento	10-20%
Povidona	Formador de poros	1-5%
Triglicéridos de cadena media	Plastificante	1-5%
Alcohol isopropílico	Solvente	—1
Agua	Solvente	—1
Estearato de magnesio NF	Lubricante	0-1%
NF = Formulario nacional		
¹ Agua purificada y el alcohol isopropílico se eliminan durante el procesamiento.		

30 [0156] La disolución *in vitro* de las cápsulas preparadas anteriormente se ensayan usando un Aparato II de la USP (paletas) a 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución y liberan no más del 25% del fármaco en 2 horas, 40-80% en 6 horas y al menos 80% a las 12 horas.

#### Ejemplo 3: Formulaciones de aglomerados recubiertos de amantadina de liberación prolongada

35 [0157] Las composiciones de aglomerados recubiertas de amantadina HCl de liberación prolongada se prepararon adecuadas para la administración durante la noche usando los componentes y cantidades relativas que se muestran en la Tabla 4 a continuación y el procedimiento de fabricación descrito en el Ejemplo 1.

40 Tabla 4: Composición de las cápsulas de amantadina HCl LP

Componente	Función	combinado p/p de cápsula
<b>Núcleo de aglomerado</b>		
Clorhidrato de amantadina USP	Activo	45,15%
Esferas de celulosa microcristalina (Celphere®)	Semillas de núcleo	12,90%
Hidroxipropilmetylcelulosa USP	Polímero aglutinante/de revestimiento	18,89%
Copovidona	Aglutinante	3,01%
Etilcelulosa	Polímero de revestimiento	13,53%
Povidona	Formador de poros	1,84%
Triglicéridos de cadena media	Plastificante	1,62%
Talco USP	Antiadherente	2,95%
Estearato de magnesio NF	Lubricante	0,10%
Alcohol isopropílico	Solvente	—1
Agua	Solvente	—1
NF = Formulario nacional		
¹ Agua purificada y el alcohol isopropílico se eliminan durante el procesamiento.		

60 [0158] El peso deseado de los aglomerados revestidos LP que contienen la dosis unitaria se llenó en cubiertas de cápsula de gelatina dura vacía nº 1 (60, fuerzas de 140 mg) utilizando un encapsulador equipado con cámara de dosificación de aglomerados. Estas formas de dosificación se utilizan para proporcionar la amantadina para el estudio descrito en el Ejemplo 4 a continuación de acuerdo a las combinaciones de la Tabla 5, como sigue:

**Tabla 5: Cápsulas para dosificación**

	Dosis para estudio	Cápsulas de 60 mg	Cápsulas de 140 mg
5	260 mg	2	1
	340 mg	1	2
	420 mg	0	3

**Ejemplo 4: Medición farmacocinética de una formulación de la amantadina de LP en comparación con la amantadina de LI**

**[0159]** Objetivo: El objetivo primario del estudio es evaluar el perfil farmacocinético, la seguridad y la tolerabilidad de una formulación prototípica de LP de amantadina HCl (Formulación 1), en relación con una tableta de LI de 100 mg de amantadina HCl recubierta con película (SYMMETREL®) administrada como dosis única a sujetos adultos sanos en ayunas.

**[0160]** Diseño del estudio: Este es un estudio farmacocinético de fase 1, aleatorizado, de dosis única, de etiqueta abierta, de dos períodos, cruzado de dos tratamientos, en ayunas, en donde dosis individuales de 340 mg de la formulación 1 de cápsulas de amantadina de LP se compara a dosis individuales de 100 mg de tabletas LI de amantadina comercializadas (SYMMETREL®).

**[0161]** Métodos: Los sujetos son admitidos en la unidad para el primer período de dosificación dentro de los 21 días de selección para el estudio. Habrá un período de descanso de 7 días entre la dosificación en el período 1 y 2. En cada período de dosificación, los sujetos serán dosificados el día después de registrarse en la unidad y se les dará el alta 72 horas después de la dosis. Se realizará un seguimiento final del estudio dentro de los 14 días posteriores a la dosificación en el segundo período.

**[0162]** Despues de una noche de ayuno, la formulación se administra a los sujetos mientras que en una posición sentada con 240 ml de agua. Se recolectaron muestras de sangre a las 0 (antes de la dosis), 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 horas después de cada dosis. Las muestras de plasma se analizan para determinar la amantadina mediante un método validado de cromatografía líquida/espectroscopía de masas en tandem (CL/EM/EM). Los parámetros farmacocinéticos se calculan utilizando un análisis no compartimental con el software WinNonlin (versión 5,3 o superior; Pharsight Corporation).

**[0163]** Un análisis de la varianza (ANOVA) se realiza en los logaritmos naturales de Cmax y AUC<sub>0-inf</sub> determinados a partir de los datos después de una sola dosis del fármaco del estudio usando el modelo lineal de efectos mixtos. El modelo incluye secuencia, período y régimen como efectos fijos y sujeto con secuencia como efecto aleatorio. Se calcula la relación de LP a LI tanto para el AUC (biodisponibilidad relativa para la formulación de LP) como para la Cmáx. Los eventos adversos se monitorean durante todo el estudio. Los signos vitales (frecuencia del pulso, presión arterial y temperatura corporal), las medidas de laboratorio clínico (bioquímica, hematología y análisis de orina) y los ECG se recogen en varios momentos durante el estudio.

**[0164]** Resultados esperados: Un total de 20 sujetos que comprenden adultos masculinos y femeninos sanos participan en el estudio.

**[0165]** Los resultados de PK de este estudio demuestran un Cmax reducido (sobre una base de dosis proporcional) para la amantadina de LP con relación a la forma de LI (alrededor de 1,1 hasta 1,7 ng/ml/mg de amantadina para la forma de LP frente a aproximadamente 2,7 ng/ml/mg de amantadina para la forma de LI). Además, Tmax para la amantadina de LP es de 9 a 18 horas frente a aproximadamente 4 horas para la forma de LI. La exposición total a la amantadina, medida por el AUC<sub>0-inf</sub>, para la formulación de amantadina de LP es del 80 al 100 por ciento de SYMMETREL® en base a la dosis ajustada. La Figura 1 muestra un gráfico de las concentraciones plasmáticas estimadas de amantadina por mg de amantadina dosificado frente al tiempo programado para la formulación de LP. Las curvas alta y baja delimitan el intervalo de valores medios predichos en varios momentos después de la dosificación. Estos resultados se resumen en la Tabla 6, a continuación.

**55 Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos de dosis única de amantadina de LP (formulación 1), en comparación con SYMMETREL® (formulación de LI)**

Parámetro <sup>a</sup>	Formulación A de amantadina de LP	Formulación de LI SIMETREL
C <sub>max</sub> (ng/mL)/mg de amantadina	1,1 a 1,7	2,0 a 3,5
T <sub>max</sub> (h) [rango]	12 a 18	2 a 6
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)/mg amantadina	46 a 56	54 a 65

**Ejemplo 5: Concentración de amantadina en plasma en estado estacionario (ng/ml) después de la dosificación una vez al día de dosis de 260 mg, 340 mg y 420 mg de amantadina de LP HCl (Formulación 1).**

**[0166]** La concentración de amantadina en plasma en estado estacionario fue predicha por la formulación 1 de amantadina de LP (260 mg, 340 mg y 420 mg) administrada una vez al día sobre la base de un modelo obtenido usando WINNONLIN a partir de los datos observados a partir de un estudio de dosis única anterior (Estudio 5103-C-101). Las predicciones del estado estacionario se realizaron utilizando los principios de superposición utilizando los datos de dosis única observados y se asumió que la cinética lineal generaba los perfiles a varios niveles de dosis (260 mg, 340 mg y 420 mg). La Figura 2 muestra los perfiles para la formulación 1 de amantadina de LP (260 mg, 340 mg y 420 mg) administrada una vez al día.

**Ejemplo 6: Composiciones de amantadina de liberación prolongada**

**[0167]** Las composiciones de aglomerados recubiertos de amantadina HCl de liberación prolongada adecuadas para administración nocturna se prepararon a partir de los aglomerados recubiertos de LP preparados como se describe en el Ejemplo 1 y se introducen en cápsulas de gelatina dura vacías como se describe en la Tabla 7, a continuación.

**Tabla 7: Cápsulas de LP de amantadina HCl**

Concentración de la cápsula (mg de amantadina)	Tamaño de la cápsula	Aglomerados recubiertos con LP (mg)
85 mg	2	188,3
100 mg	2	221,5
160 mg	1el	354,4
170 mg	0	376,5
200 mg	0el	443,0

**Ejemplo 7: Formulaciones de aglomerados recubiertos de amantadina de liberación prolongada**

**[0168]** Las composiciones de aglomerados recubiertos de liberación prolongada de amantadina HCl adecuadas para una administración diaria se prepararon usando los componentes y las cantidades relativas mostradas en la Tabla 8, a continuación, y el proceso de fabricación descrito en el Ejemplo 1.

**[0169]** El peso deseado de los aglomerados revestidos con LP que contienen la dosis unitaria se introdujo en la cubierta de la cápsula de gelatina dura vacía nº1 (concentración de 100 mg) usando un encapsulador equipado con una cámara de dosificación de aglomerados.

**Tabla 8: Composición de las cápsulas de LP de amantadina HCl**

Componente	Función	combinado p/p de cápsula		
		A	B	C
<b>Núcleo de algomeroado</b>				
Clorhidrato de amantadina USP	Activo	50,15%	47,94%	45,15%
Esferas celulosa microcristalina (CelpHERE®)	Semillas de núcleo	14,33%	13,70%	12,90%
Hidroxipropilmetylcelulosa USP	Aglutinante	13,37%	12,79%	12,04%
Copovidona	Aglutinante	3,34%	3,2%	3,01%
Talco USP	Antiadherente	2,51%	2,4%	2,26%
Alcohol isopropílico	Solvente	-1	-1	-1
Agua	Solvente	-1	-1	-1
<b>Recubrimiento de sellado (opcional)</b>				
Hidroxipropilmetylcelulosa USP	Polímero de revestimiento	7,61%	7,27%	6,85%
Talco USP	Antiadherente	0,76%	0,73%	0,69%
Alcohol isopropílico	Solvente	-1	-1	-1
Agua	Solvente	-1	-1	-1
<b>Recubrimiento de liberación prolongada</b>				
Etilcelulosa	Polímero de revestimiento	6,23%	9,46%	13,53%
Povidona	Formador de poros	0,85%	1,29%	1,84%
Triglicéridos de cadena media	Plastificante	0,75%	1,13%	1,62%
Alcohol isopropílico	Solvente	-1	-1	-1
Agua	Solvente	-1	-1	-1
Estearato de magnesio NF	Lubricante	0,1%	0,1%	0,1%
NF = Formulario nacional				
1 Agua purificada y el alcohol isopropílico se eliminan durante el procesamiento.				

**[0170]** La disolución *in vitro* de las cápsulas anteriormente preparadas se ensayaron usando un aparato II USP (paletas)

a 50 rpm con 500 ml de agua a 37°C como medio de disolución. Los resultados se muestran en la Figura 3.

**Ejemplo 8: Medición de farmacocinética de las formulaciones de la amantadina de LP en comparación con la amantadina de LI**

**[0171]** Objetivo: El principal objetivo del estudio era confirmar las propiedades de PK de formulaciones de liberación prolongada en el ejemplo 7, para determinar los perfiles farmacocinéticos, seguridad y tolerabilidad de tres formulaciones prototípico de cápsulas LP de amantadina HCl descritas con diferentes propiedades de liberación en el Ejemplo 7 en relación con una tableta de LI de 100 mg de amantadina HCl recubierta con película (SYMMETREL®) administrada en dosis únicas a sujetos adultos sanos en ayunas.

**[0172]** Diseño del estudio: Este fue un estudio farmacocinético de fase 1, aleatorizado, de dosis única, de etiqueta abierta, de cuatro períodos, cruzado, en ayuno, en donde dosis únicas de 100 mg de tres formulaciones de cápsulas de LP de amantadina con diferentes propiedades de liberación se compararon con dosis únicas de 100 mg de tabletas de amantadina de LI comercializadas (SYMMETREL®). Las tres formulaciones de LP diferían en las velocidades de liberación de amantadina in vitro, como se muestra en la Figura 3.

**[0173]** Métodos: Los sujetos fueron admitidos en la unidad para el primer periodo de dosificación dentro de los 21 días de selección para el estudio. Se administró la dosis a los sujetos el día después de registrarse en la unidad y se les dio de alta a las 24 horas posteriores a la dosis. Se pidió a los sujetos que regresaran después del alta para visitas de seguimiento a las 56 horas y 152 horas después de la dosificación. Cada periodo de dosificación se separó por al menos 7 días de lavado.

**[0174]** Después de una noche de ayuno, la formulación se administró a los sujetos después de despertarse por la mañana, mientras que en una posición sentada con 240 ml de agua. Se recolectaron muestras de sangre a las 0 (antes de la dosis), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 24 (alta) y 56 horas después de cada dosis. Las muestras de plasma se analizaron para determinar la amantadina mediante un método validado de cromatografía líquida/espectroscopía de masas en tandem (CL/EM/EM). Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante un análisis no compartimental con el software WinNonlin (versión 4,1 o superior; Pharsight Corporation).

**[0175]** Un análisis de la varianza (ANOVA) se realizó en los logaritmos naturales de Cmax y AUC<sub>0-∞</sub> determinados a partir de los datos después de una sola dosis del fármaco del estudio usando modelo lineal de efectos mixtos. El modelo incluyó efectos por sujeto, secuencia, periodo y régimen. Los efectos de la secuencia, el periodo y el régimen fueron fijos, mientras que el efecto del sujeto fue aleatorio. Se calculó la relación de LP a LI tanto para el AUC (biodisponibilidad relativa para las formulaciones de LP) como para Cmax. (Los eventos adversos se monitorizaron durante todo el estudio. Los signos vitales (frecuencia del pulso, presión arterial y temperatura corporal), medidas de laboratorio clínico (bioquímica, hematología y análisis de orina) y ECGs se recogieron en diversos momentos durante el estudio).

**[0176]** Resultados: Un total de 20 sujetos participaron en el estudio. La edad media fue de 25,5 años (intervalo de 20-38 años). El estudio consistió en 8 hombres (40%) y 12 mujeres (60%) con un índice de masa corporal medio (IMC) de 23,6 kg/m<sup>2</sup> ± 2,85. La composición racial era 100% caucásica. Quince sujetos recibieron los 4 tratamientos.

**[0177]** Los resultados del pK de este estudio mostraron que las tres formulaciones de amantadina de LP redujeron la tasa de absorción, en base a los valores reducidos de Cmax y Tmax aumentado, en comparación con SYMMETREL® (Tabla 9, Figuras 4, 5). La formulación de LI tenía los valores Cmax medios más altos (277 ± 73,9 ng/ml) y valores Tmax medianos más cortos (4 h). las formulaciones A, B y C produjeron valores de Cmax cada vez más bajos y valores de Tmax más largos. Cmax disminuyó de 204 ± 61,4 a 166 ± 34,8 a 149 ± 34,4 ng/ml, y la mediana de Tmax aumentó de 7,0 a 11,0 a 14,0 h para las formulaciones A, B y C, respectivamente. La exposición total a la amantadina, medida por el AUC<sub>0-∞</sub>, fue ligeramente más baja en las tres formulaciones de amantadina de LP que en SYMMETREL®, pero las tres formulaciones tenían una biodisponibilidad aceptable (85-95%). La Tabla 10 resume las relaciones C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-∞</sub> (LP/LI) de las formulaciones A, B y C de LP en relación con LI.

**Tabla 9: Parámetros farmacocinéticos de dosis única de tres formulaciones de amantadina de LP (formulación A, B y C), en comparación con SYMMETREL® (formulación de LI)**

Parámetro <sup>a</sup>	Formulación A de 100 mg (n = 19)	Formulación B de 100 mg (n = 17)	Formulación C de 100 mg (n = 18)	Formulación de LI de 100 mg (n = 18)
C <sub>max</sub> (Ng/ml)	204 ± 61	166 ± 35	149 ± 34	277 ± 74
T <sub>max</sub> (h) [rango]	7 [5-11]	11 [5-15]	14 [9-18]	4 [2-6]
AU <sub>0-última</sub> (ng*h/mL)	5064 ± 1573	5028 ± 2328	4525 ± 1268	5488 ± 1730
AUC <sub>0-∞</sub> (ng*h/mL)	5545 ± 1904	5724 ± 2369	5652 ± 2581	5907 ± 1907
t <sub>1/2</sub> (h)	13,9 ± 3,0	16,3 ± 5,2	18,3 ± 7,5	12,3 ± 3,5

• <sup>a</sup> Todos los parámetros se informan como la desviación estándar (DE) media ±, excepto la T<sub>max</sub>, que se informa como un valor mediano (rango mínimo a máximo)

**Tabla 10: Relación LP/LI para  $C_{max}$  y  $AUC_{0-\infty}$** 

Comparación	Variable	LP/LI <sup>a</sup>
A frente a LI	$C_{max}$ (Ng/mL)	66,0%
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	85,3%
B frente a LI	$C_{max}$ (Ng/mL)	60,9%
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	94,6%
C frente a LI	$C_{max}$ (Ng/mL)	51,2%
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	88,5%

• <sup>a</sup>Estimación puntual de la razón de la media geométrica (LP/LI).

#### **Ejemplo 9: Evaluación de parámetros de la marcha en un modelo de ratón EAE de esclerosis múltiple**

15 [0178] El principal objetivo de este estudio fue determinar la oportunidad y alcance de alteraciones de la marcha en MOG35-55 inducida por la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) en ratones C57BL/6, un modelo animal de esclerosis múltiple y el efecto o efectos de la amantadina sobre dicho modelo. Los criterios de valoración principales fueron la gravedad de la enfermedad y los cambios en los parámetros motores finos medidos por el análisis cinemático de la marcha.

#### **20 MATERIALES DE ESTUDIO**

##### **1. Animales de prueba**

25 [0179] Ratones hembra C57BL/6, de 10-12 semanas de edad y un peso de entre 16-22 gramos de Charles River (Alemania) se utilizaron para este estudio. Los ratones se alojaron 4 por jaula durante al menos 4 días antes de su uso y se mantuvieron con comida estándar para roedores y agua del grifo en la instalación para animales.

##### **30 2. Artículos de prueba**

[0180] La amantadina HCl (AMT) fue fabricada por MOEHS CATALANA, S.L. (Barcelona, España).

[0181] La dalfampridina (4-aminopiridina, DAL) se adquirió mediante CRL de Sigma.

#### **35 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES**

##### **1. Grupos de prueba**

40 [0182] Los animales se asignaron a grupos de tratamiento de acuerdo con el diseño del estudio en la Tabla 11. Los animales se asignaron en grupos de tratamiento para asegurar una distribución similar de los pesos corporales en todos los grupos ( $\pm 10\%$  diferencia en el peso corporal medio entre los grupos).

**Tabla 11: Diseño del estudio**

Grupo	Tratamiento MOG35-55	Grupo de tratamiento	Tipo de vehículo	Dosis (mg/kg/día) <sup>a</sup>	Bomba Conc. (mg/mL)	Punto de tiempo terminal (día) <sup>b</sup>	N (por grupo)
1	Simulación (sin MOG)	Vehículo	Acetato de sodio 25 mM pH 5,0 + solución salina al 0,9%	0	0	27	10
2	MOG 35-55	Vehículo	Acetato de sodio 25 mM pH 5,0 + solución salina al 0,9%	0	0	27	10
3	MOG 35-55	AMT	Acetato de sodio 25 mM pH 5,0 + solución salina al 0,9%	60	200	27	10
4	MOG 35-55	DAL	Agua	4	13,3	27	10

<sup>a</sup>Las dosis de AMT y DAL se basaron en el peso corporal medio del animal de cada grupo. Si el peso corporal de un animal era  $> 10\%$  diferente del peso corporal medio del animal en su grupo respectivo, entonces la concentración de bombeo de ese animal se ajustaba a su peso corporal.

<sup>b</sup>Se implantaron minibombas Alzet el día 0.

## 2. Selección de dosis

[0183] La dosis seleccionada de la amantadina enumerada en la Tabla 11 utilizada se basó en un estudio de minibomba osmótica Alzet anterior en ratones, con el fin de alcanzar concentraciones en plasma en estado estacionario de aproximadamente 1200 ng/mL.

5 [0184] La dosis de dalfampridina enumerada en la Tabla 11 se basó en Göbel et al, para conseguir concentraciones plasmáticas en estado estacionario en ratones de aproximadamente 50 ng/mL.

## 3. Preparación, administración, análisis y disposición de los artículos de prueba

### 10 3.1. Preparación de soluciones de dosificación

[0185] El tampón de acetato de sodio (pH 5,0) se preparó a partir de una solución 25 mM de ácido acético y una solución de 25 mM de acetato de sodio en 0,9% de solución salina estéril mediante la adición de la solución de acetato de sodio en la solución de ácido acético hasta alcanzarse un pH de 5,0. La solución final se filtró sobre un filtro de 0,2 µm antes de su uso.

[0186] La amantadina HCl se pesó en matraces volumétricos estériles y se ajustó a volumen con acetato de sodio 25 mM pH 5,0 en 0,9% de solución salina para producir las concentraciones especificadas en la Tabla 12. El pH se ajustó a pH 5,0 con 4 M de acetato de sodio. La dalfampridina se pesó en matraces volumétricos estériles y se ajustó al volumen con agua estéril para producir las concentraciones especificadas en la Tabla 11. Todas las soluciones se filtraron a través de un filtro de 0,2 µm en condiciones asépticas.

### 20 3.2. Recogida de formulación

25 [0187] Dos alícuotas de 100 µL cada una de cada lote de formulación de compuesto se recogieron después de la preparación. Al final (Día 27), después de retirar la bomba del ratón, se recogió una alícuota de cada bomba. Las muestras de formulación se recogieron en viales de vidrio y se almacenaron a una temperatura de -70 a -80°C hasta el análisis al finalizar el estudio.

### 30 3.3. Preparación de la minibomba Alzet

[0188] Se implantó a los animales por vía subcutánea con minibombas osmóticas Alzet nº 2004 (0,25 µL/h, bomba de 28 días) que se habían cebado con amantadina o dalfampridina a las concentraciones especificadas en la Tabla 11. Antes de la cirugía, las minibombas se cebaron mediante el siguiente protocolo. Las minibombas se llenaron con la solución de fármaco adecuada utilizando una aguja y una jeringa estériles. A continuación, se colocaron los tapones osmóticos sobre las minibombas. Las minibombas se limpiaron luego con un pañuelo empapado en isopropanol, se dejaron secar y luego se colocaron en un recipiente de solución salina estéril al 0,9% durante 6-16 horas a 37°C para cebar las bombas. Las bombas del mismo grupo se cebaron juntas en un recipiente.

## 40 4. Procedimientos durante la vida

### 4.1. Cirugía de implantación de minibomba Alzet

45 [0189] Los animales fueron implantados con bombas osmóticas que contienen AMT o DAL en concentraciones específicas en la Tabla 11. Los ratones fueron anestesiados con 5% de isoflurano después de lo cual isoflurano contenido en oxígeno/oxígeno nitroso se redujo a 1,5-2% para el mantenimiento durante todo el procedimiento quirúrgico. La temperatura rectal se mantuvo a 36,9 ± 1,0 con una manta de calentamiento homeotérmico y la sonda rectal. Se colocaron ratones anestesiados sobre la mesa quirúrgica y se afeitó la piel de la espalda y se desinfectó con una solución de povidona yodada (Betadine, Leiras, 457028). Antes de la incisión, se administró un analgésico a los ratones (Temgesic, 1 ml/kg, sc, RB Pharmaceuticals Ltd, 2014-07).

50 [0190] Después de ello, se hizo una pequeña incisión para exponer el espacio subcutáneo para la instalación de minibomba Alzet. La minibomba osmótica cebada se limpió con isopropanol. Después de que se evaporó el alcohol, se insertó la bomba en el bolsillo, con el extremo del portal de entrega primero, minimizando así la interacción entre el compuesto de prueba administrado y la curación de la incisión. La piel se cerró con suturas de monofilamento 7-0 y se permitió que los ratones se recuperaran en jaulas individuales antes de devolverlos a su jaula de origen (3-4 ratones/jaula). Además, los ratones recibieron analgésicos (Temgesic, 1 ml/kg, s.c., RB Pharmaceuticals Ltd, 2014-07) el día 0 (mínimo 6 h después de la cirugía), el día 1 (mañana y tarde) y el día 2 (mañana).

60 [0191] La cirugía de implantación y la inoculación MOG se realizó simultáneamente en el mismo día (día 0).

### 4.2. Inducción y puntuación clínica de la EAE

65 [0192] Los ratones fueron inoculados usando inóculo comercialmente disponible listo para usar (EK-0115, Hooke Laboratories, EE. UU.) que contiene 100 µg de MOG35-55, 200 µg inactivado por calor de tuberculosis de micobacteria en aceite mineral en 100 µL de inóculo. La inoculación se realizó administrando a cada ratón 2 inyecciones de 100 µL por

vía subcutánea en la parte inferior y superior de la espalda. Se administraron inyecciones intraperitoneales de toxina pertussis (4 µg/ml) de 100 µl cada una en el momento de la inoculación y 24 horas después de la inoculación.

5 [0193] Los signos clínicos se puntuaron diariamente por investigadores ciegos para los grupos de tratamiento como se describe en la Tabla 12.

Tabla 12: Puntuación clínica de EAE

Puntaje	Manifestaciones
0,5	Debilidad parcial de la cola
1,0	Parálisis completa de la cola (toda la cola arrastrada)
1,5	Cola flácida y marcha anormal
2	Cola flácida y clara debilidad de las patas traseras
2,5	Parálisis parcial en una extremidad trasera (no se conserva ningún movimiento en la extremidad afectada).
3	Parálisis completa en ambas extremidades traseras.
4	Parálisis completa en las extremidades posteriores y debilidad parcial en las extremidades anteriores.
5	Parálisis completa en ambas extremidades anteriores y posteriores (tetraplejía), moribunda

#### 4.3. Pesos corporales y observaciones clínicas generales

25 [0194] Los pesos corporales se midieron en el Día 0 (pre y post-implantación de minibomba) y una vez al día a partir de entonces. Se registrarán el tiempo y el peso. Se realizaron y registraron observaciones clínicas generales e inspección del sitio de implantación de los animales una vez al día. Se llevó a cabo diariamente una palpitación suave del sitio de implantación de los animales para evitar que se formara tejido cicatricial alrededor de la bomba. Animales que muestran signos sustanciales de toxicidad (es decir, postrados, fríos a temperatura corporal) y/o en estado moribundo se sacrificaron mediante asfixia con CO<sub>2</sub> seguido de decapitación antes del sacrificio programado.

30 [0195] Las definiciones de criterios de valoración aceptables que requieren eutanasia incluyen: sin movimientos espontáneos e incapacidad para beber o comer en un período de observación de 24 h, sangrado masivo, inflamación espontánea, falta de anatomía, hinchazón o tumores mayores de 20 mm e incapacidad para enderezarse en un período de 30 segundos. Los criterios de valoración específicos del modelo (EAE) que justifican el sacrificio incluyen: puntuación clínica de 4 (debilidad parcial en todas las extremidades o hemiplejía) durante más de 1 día sin mejoría (puntuación inferior a 4), reflejo de enderezamiento >30 segundos y caída del peso corporal superior a 25% de la línea de base.

#### 4.4. Análisis de la marcha cinemática

40 [0196] En los días 1, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 y 26 todos los ratones por grupo se pueden ejecutar en el MotoRater (TSE Systems, Hamburgo, Alemania), utilizando el modo de caminar. Los videos capturados de cada ratón se convirtieron primero al software SimiMotion para rastrear los puntos marcados del cuerpo (por ejemplo, patas, caderas, cola, etc.), y el movimiento de estos diferentes puntos del cuerpo en relación con el suelo se registró en coordenadas. Se analizaron diferentes patrones de marcha y movimientos de motricidad fina utilizando un sistema de análisis automatizado hecho a medida. Los criterios de valoración cinemáticos se describen en la Tabla 13.

Tabla 13: Criterios de valoración cinemáticos: modo de marcha

Punto final	Descripción	Unidad
Ancho del paso de las extremidades traseras entre las patas delanteras izquierda y derecha mm	Distancia entre las patas traseras izquierda y derecha	mm
Distancia del ancho del paso de la extremidad anterior	Distancia entre las patas delanteras izquierda y derecha	mm
Tiempo de zancada	Duración del tiempo entre dos colocaciones consecutivas de la misma pata	s
Distancia de zancada	Distancia de paso entre dos colocaciones consecutivas de la misma pata	mm
Velocidad de zancada	Distancia que camina el ratón por segundo	m/s
Tiempo de postura	Duración del tiempo durante el cual la pata está en contacto con la superficie.	s
Tiempo de oscilación	Intervalo de tiempo entre dos colocaciones consecutivas de la misma pata en donde la pata no está en contacto con la superficie	s

(Continuación)

	<b>Punto final</b>	<b>Descripción</b>	<b>Unidad</b>
5	Coordinación entre miembros	Proporciones de marcha homolaterales, homólogas y diagonales.	<b>U</b>
	Altura de la punta y la base de la cola.	En relación con el suelo y la altura de la punta en relación con la base.	<b>mm</b>

10 **4.5. Procedimientos terminales y procesamiento de tejido**

[0197] En el punto de tiempo de terminación (día 27), todos los ratones fueron profundamente anestesiados con muestras pentobarbitales y de sangre se recogieron mediante punción cardiaca. Se recogieron aproximadamente 0,4-0,5 ml de sangre en tubos anticoagulantes de plástico lavanda K2EDTA de 500 µl y se almacenaron en hielo húmedo hasta la 15 centrifugación. Las muestras de sangre se centrifugaron (dentro de los 15 minutos posteriores a la recolección) a 3000 g durante 10 minutos a 4°C. Se observaron signos de hemólisis (el plasma es rosado o rojo). El plasma se dividió en alícuotas en un solo tubo Eppendorf de 1,5 ml por animal y se colocó en una caja de almacenamiento con separadores y se almacenó entre -70 y -80°C hasta el envío. No se recolectaron tejidos adicionales para este estudio.

20 **7. ANÁLISIS BIOANALÍTICO**

[0198] El análisis bioanalítico del plasma y las formulaciones se realizó mediante CL/EM/EM utilizando métodos establecidos para la amantadina y la dalfampridina con el fin de determinar las concentraciones de amantadina y 25 dalfampridina, respectivamente.

25 **8. ANÁLISIS DE DATOS**

[0199] La concentración del compuesto en plasma en el punto de tiempo terminal se tabuló para cada animal por grupo, y la concentración media ( $\pm$  DE) se calculó para cada grupo.

30 [0200] Pesos corporales absolutos individuales y medios ( $\pm$  DE) y cambio de peso corporal a partir del día 1 se tabularon y se representaron gráficamente como una función del tiempo.

[0201] Las puntuaciones clínicas se graficaron como puntuaciones medias ( $\pm$  SEM) como una función del tiempo. La hora 35 de inicio de la enfermedad y las puntuaciones de la enfermedad acumulativas se representaron gráficamente como valores individuales en un gráfico de dispersión y/o como media ( $\pm$  SEM) en un gráfico de barras.

[0202] Los parámetros cinemáticos (Tabla 13) se representaron como valores individuales en un gráfico de dispersión y/o como media ( $\pm$  SEM) en un gráfico de barras.

40 **9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

[0203] Todos los valores se presentan como desviación estándar media  $\pm$  (DE) o el error estándar de la media (SEM), y las 45 diferencias se consideraron estadísticamente significativas al nivel  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó utilizando el software estadístico StatsDirect. Las diferencias entre las medias se analizan utilizando ANOVA de 1 vía seguido de la prueba de Dunnet (comparación con el grupo de control).

[0204] La comparación dentro del grupo con la línea de base se realiza mediante ANOVA de 2 vías. Los datos no 50 paramétricos se analizan con ANOVA de Kruskal-Wallis o ANOVA de Friedman, respectivamente.

50 Resultados:

[0205] Un total de 34 ratones fueron utilizados en el estudio, siendo utilizados 10 como controles SHAM-vehículos, y siendo utilizados 10 como controles de vehículos, siendo tratados 10 con amantadina y siendo tratados 10 con 55 dalfampridina.

[0206] Los resultados de este estudio muestran que el tratamiento con amantadina disminuyó la gravedad de los síntomas en un modelo de ratón de EM. La Figura 6 muestra la progresión de la enfermedad en el modelo de ratón EAE para EM, con puntuaciones clínicas que comienzan a aumentar entre los días 12-13, y alcanzan su punto máximo entre los días 60 18-20 en los ratones EAE. Los ratones tratados con amantadina y dalfampridina muestran puntuaciones clínicas más bajas que los ratones EAE no tratados, lo que indica que los fármacos disminuyeron los síntomas en estos grupos en comparación con el control no tratado. Ninguno de los grupos tratados con el fármaco mostró un retraso en la aparición de la enfermedad en el modelo de ratón EAE para la EM.

65 [0207] Un gráfico de dispersión de la puntuación acumulativa clínica (Día 18-27) para cada grupo (Figura 7), tanto en el grupo tratado con amantadina, y el grupo tratado con dalfampridina han reducido las puntuaciones clínicas acumulativas

en comparación con el control no tratado.

**[0208]** La Figura 8 muestra la expresión de la expresión de IBa-1, un marcador de activación de la microglía, en cada uno de los grupos de ensayo. El grupo tratado con amantadina mostró una expresión significativamente menor, lo que indica que la amantadina reduce significativamente la neuroinflamación en un modelo animal para la EM.

**[0209]** La figura 9 proporciona un gráfico de líneas que muestra el efecto de la progresión de la enfermedad en sujetos animales y el deterioro de su rendimiento en la prueba de marcha. El grupo de control de EAE sin tratar perdió drásticamente la capacidad de completar la prueba de caminata después del día 14, y solo el 40% pudo completar la prueba el día 16. En comparación, el 60% del grupo tratado con amantadina y el 50% del grupo tratado con dalfampridina. grupo, pudieron completar la prueba de la marcha el día 16. La prueba de la marcha del día 14 proporcionó el último momento con los datos de la marcha más completos.

**[0210]** El análisis adicional de los resultados del estudio de la marcha indicó que la amantadina mejoró la velocidad de marcha en el día 14. Los ratones tratados con amantadina mostraron un tiempo menor en la prueba de tiempo de marcha de 60 cm (Figura 10A), así como una velocidad más rápida media de marcha (Figura 10B) que el control de EAE no tratado así como el grupo tratado con dalfampridina.

#### **Ejemplo 10: Evaluación de amantadina para el tratamiento de trastornos de la marcha en pacientes con esclerosis múltiple**

**[0211]** Se comparan las composiciones de aglomerados recubiertos de liberación prolongada de HCl de amantadina del Ejemplo 2 con placebo en un estudio doble ciego de 2 brazos en sujetos con EM con déficit de la marcha como se define por EDSS (Escala ampliada del estado de discapacidad - Kurtzke 1983). Todos los sujetos reciben un régimen estable de medicamentos para la EM (excluida la 4-aminopiridina) durante al menos 30 días antes de la selección y continúan con las mismas dosis y régimen durante la duración del estudio. Los sujetos incluidos en el estudio se asignan al azar a uno de dos grupos de tratamiento: placebo o 340 mg de amantadina en una formulación de liberación prolongada. Los medicamentos del estudio se administran una vez por la noche antes de acostarse.

**[0212]** Los sujetos que inicialmente se aleatorizaron para recibir placebo recibieron placebo durante el período de preinclusión inicial de 1 semana y durante todo el período de tratamiento aleatorizado de 4 semanas. Los sujetos que inicialmente se asignaron al azar al tratamiento activo reciben placebo durante el período de preinclusión inicial de 1 semana, seguido de una formulación de liberación prolongada de amantadina de 170 mg durante una semana, seguida de una formulación de liberación prolongada de amantadina de 340 mg durante el período de tratamiento de 3 semanas restante.

**[0213]** Los eventos adversos se registraron comenzando con la primera dosis del fármaco del estudio y continúan hasta el último estudio de la visita. Los medicamentos concomitantes se registran durante todo el estudio.

**[0214]** Medidas de resultado:

- A. prueba de caminata cronometrada de 25 pies (T25FW - Kieseis et al. 2012)
- B. Prueba de caminata cronometrada (TUG - Learmonth, Paul et al. 2012)
- C. Prueba de caminata de seis minutos (6MWT - Goldman, Marrie et al. 2008)
- D. Escala de fatiga para funciones motoras y cognitivas (FSMC - Penner Raselli et al., 2009)
- E. Inventario de depresión Beck 2 (BDI-2 - Smarr y Keefer 2011; Watson, Ford et al. 2014)

**[0215]** El resultado esperado para el brazo de tratamiento activo es una mejora en al menos una de las medidas de resultado mencionadas anteriormente. Se espera que los resultados de T25FW, TUG o 6MWT para el grupo de tratamiento activo sean mejores que los del placebo.

#### **Ejemplo 11: Evaluación de la amantadina para el tratamiento de los déficits a pie en pacientes con esclerosis múltiple**

**[0216]** Las composiciones de aglomerados recubiertas de amantadina HCl de liberación prolongada descritas en el presente documento (por ejemplo, los del Ejemplo 2) se administran a sujetos con EM con déficit para caminar, ya definidas por EDSS (escala de estado de discapacidad expandida - Kurtzke 1983). Todos los sujetos reciben un régimen estable de medicamentos para la EM (excluida la 4-aminopiridina) durante al menos 30 días antes de la selección y continúan con las mismas dosis y régimen durante la duración del estudio. Los sujetos se asignan al azar a uno de dos grupos de tratamiento: placebo o 340 mg de amantadina en una formulación de liberación prolongada. Los medicamentos del estudio se administran una vez por la noche antes de acostarse.

**[0217]** Los sujetos inicialmente aleatorizados para recibir placebo reciben placebo durante el período de preinclusión inicial de 1 semana y durante todo el período de tratamiento aleatorizado de 4 semanas. Los sujetos inicialmente aleatorizados al tratamiento activo reciben placebo durante el período de preinclusión inicial de 1 semana, seguido de una formulación de liberación prolongada de amantadina de 170 mg durante 1 semana, seguida de una formulación de

liberación prolongada de amantadina de 340 mg durante el período de tratamiento de 3 semanas restante.

**[0218]** Los eventos adversos se registraron comenzando con la primera dosis del fármaco del estudio y continúan hasta el último estudio de la visita. Los medicamentos concomitantes se registran durante todo el estudio.

5

**[0219]** La velocidad o habilidad para caminar se evalúa mediante al menos uno de los siguientes o una combinación de los mismos: prueba de caminata cronometrada de 25 pies (T25FW), prueba de caminata cronometrada (TUG), prueba de caminata de 2 minutos, prueba de caminata cronometrada de seis minutos (6MTW) y/o escala de caminata de esclerosis múltiple de doce ítems (MSWS-12). En algunas formas de realización, se mejora significativamente la marcha del sujeto.

10

El resultado para el grupo de tratamiento activo es una mejora en al menos una de las medidas de resultado mencionadas anteriormente. Los resultados de T25FW, TUG, prueba de caminata de 2 minutos, 6MWT o MSWS-12 para el grupo de tratamiento activo son mejores que los del placebo. Los síntomas de la EM mejoran. T25FW, TUG, 2 minutos de caminata, 6MWT y/o MSWS-12 mejoran significativamente con respecto al placebo.

## REIVINDICACIONES

1. Una dosis que comprende (i) 220 mg a 600 mg de amantadina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y (ii) al menos un excipiente, para su uso en un método para mejorar la marcha en un sujeto humano con esclerosis múltiple, comprendiendo el método administrar por vía oral la dosis a dicho sujeto una vez al día.
- 5
2. La dosis para uso según la reivindicación 1, en donde la dosis comprende adicionalmente uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en 4-aminopiridina, baclofeno, dextrometorfano, dimetilfumarato, fingolimod, metilfenidato, teriflunomida, tetrabenizina, tizanidina y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10
3. La dosis para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde uno o más fármacos se proporcionan en una forma de liberación prolongada.
- 15
4. La dosis para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos un excipiente es un excipiente modificador de la liberación.
- 20
5. La dosis para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos uno de dichos excipientes modifica la liberación de la amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para proporcionar una forma de liberación prolongada, y en donde la administración de la dosis proporciona a) a Tmax para amantadina de 5 a 18 horas, b) a Cmax de 1,0 a 2,8 ng/ml por mg de amantadina, y c) un AUC<sub>0-inf</sub> de 40 a 75 ng\*h/ml por mg de amantadina medido en una sola dosis estudio farmacocinético de dosis en humanos.
- 25
6. La dosis para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha amantadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se proporciona en una forma de liberación prolongada.
- 30
7. La dosis para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha dosis se administra por la mañana y la composición proporciona una mediana de Tmax de 5 a 9 horas determinada a partir de un estudio farmacocinético humano en ayunas de dosis única.
- 35
8. La dosis para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha dosis se administra de 0 a 4 horas antes de acostarse y la composición proporciona una mediana de Tmax de 10 a 18 horas determinada a partir de un estudio farmacocinético en humanos de dosis única en ayunas.
- 40
9. La dosis para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la administración una vez al día de dicha dosis proporciona una relación C-media-día/C-media-noche en estado estacionario de 1,1 a 2,0.
- 45
10. La dosis para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, en donde la relación Cmax/Cmin en el estado estacionario es 1,3-3.
- 50
11. La dosis para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el método aumenta la velocidad al caminar.
12. La dosis para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la velocidad o la capacidad de caminar se evalúa mediante al menos uno de los siguientes o una combinación de los mismos: prueba de caminata cronometrada de 25 pies, prueba de caminata cronometrada, prueba de caminata de 2 minutos, prueba de caminata cronometrada de seis minutos y/o escala de caminata de esclerosis múltiple de doce ítems.
13. La dosis para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la administración de la composición da como resultado un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% o 60% de reducción en la discapacidad para caminar por la enfermedad de la esclerosis múltiple.
14. La dosis para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la amantadina se administra como hidrocloruro de amantadina.