

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 008 933**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2016** **PCT/US2016/054109**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017** **WO17058869**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2016** **E 16778627 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024** **EP 3355865**

54 Título: **Composiciones de liberación sostenida de 4-aminopiridina**

30 Prioridad:

29.09.2015 US 201562234455 P

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

25.03.2025

73 Titular/es:

MERZ PHARMACEUTICALS, LLC (100.00%)
6601 Six Forks Road, 4th Floor
Raleigh, NC 27615, US

72 Inventor/es:

COBB, JOSEPH E. JR.;
GOLD, THOMAS B.;
D'SOUZA, ROHINI y
WAY, SUSAN L.

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 3 008 933 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

Composiciones de liberación sostenida de 4-aminopiridina

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de EE. UU. n° 62/234.455, presentada el 29 de septiembre de 2015.

10 1 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a comprimidos de 4-aminopiridina de liberación sostenida, que incluyen un núcleo y un recubrimiento. Los comprimidos de liberación sostenida de la invención son generalmente adecuados para la administración oral una vez al día para el tratamiento de trastornos neurológicos.

15 2 Antecedentes de la invención

La 4-aminopiridina es un bloqueador de los canales de potasio (K⁺) aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos como tratamiento para que los pacientes con esclerosis múltiple mejoren la marcha. La dalfampridina es el nombre adoptado en los Estados Unidos (USAN) para la sustancia química 4-aminopiridina, que tiene una fórmula molecular de C₅H₆N₂ y un peso molecular de 94.1; el antiguo nombre de la USAN para este compuesto era fampridina (que sigue siendo la denominación común internacional). Los términos “dalfampridina”, “fampridina” y “4-aminopiridina” se usarán a lo largo de esta especificación para referirse al principio farmacológico activo.

Se han realizado estudios sobre la 4-aminopiridina (dalfampridina, fampridina) utilizando formulaciones en cápsulas orales para administración intravenosa (i.v.) y liberación inmediata (IR), además de formulaciones de liberación controlada o sostenida. La administración de cápsulas IR produjo picos rápidos y de corta duración de 4-aminopiridina en el plasma. Los primeros estudios farmacocinéticos se realizaron utilizando una formulación de liberación inmediata (IR) para administración oral, que consistía en polvo de 4-aminopiridina en una cápsula o solución oral a base de gelatina. La administración provocó un cambio rápido de los niveles plasmáticos de 4-aminopiridina que no se toleraron bien. Luego se desarrolló un comprimido matriz de liberación sostenida (conocida como Fampridine-SR o AMPYRA®, Acorda Therapeutics, Ardsley, NY). El comprimido matriz de liberación sostenida mostró una estabilidad mejorada y un perfil farmacocinético apropiado para la administración de dos veces al día. Las composiciones de liberación sostenida de 4-aminopiridina y el uso relacionado de tales composiciones se exponen, por ejemplo, en la patente estadounidense 5.370.879; Patente estadounidense 5.540.938; Patente estadounidense 8.007.826; Patente estadounidense 8.354.437; Patente estadounidense 8.663.655; Publicación internacional WO 2012/10347 y publicación internacional WO 2014/093475. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas, los métodos de fabricación, las características farmacocinéticas de las composiciones de aminopiridina de liberación sostenida y los métodos para tratar diversos trastornos neurológicos se describen adicionalmente en la patente estadounidense número 8.007.826 titulada “Sustained Release Aminopyridine Composition” (Composición de aminopiridina de liberación sostenida) expedida el 30 de agosto de 2011; y la patente estadounidense número 8.354.437 titulada “Methods of Using Sustained Release Aminopyridine Compositions” (Métodos de uso de composiciones de aminopiridina de liberación sostenida) expedida el 15 de enero de 2013.

En la presente memoria se proporcionan comprimidos de 4-aminopiridina de liberación sostenida una vez al día que administran una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo durante 24 horas para el tratamiento de trastornos neurológicos.

El documento RU2536269 C1 describe comprimidos que comprenden un 60 % o más de 4-aminopiridina.

El documento US8007826 B2 describe composiciones farmacéuticas que comprenden aminopiridinas, incluida la 4-aminopiridina, dispersas en una matriz de liberación, que incluye, por ejemplo, una composición que puede formularse en una formulación de dosificación oral estable de liberación sostenida.

55 3 Resumen de la invención

En la presente memoria se proporciona un comprimido de liberación sostenida que comprende:

(a) un núcleo comprimido, comprendiendo dicho núcleo comprimido (i) 4-aminopiridina, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular entre aproximadamente 4.000.000 y 8.000.000, en donde la cantidad de óxido de polietileno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p del núcleo comprimido, y una mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, en donde la cantidad de la mezcla comprende acetato de polivinilo y

polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido están en el intervalo de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p del núcleo comprimido; y

(b) una cantidad de una capa de etilcelulosa que rodea dicho núcleo comprimido, estando dicha cantidad de la capa de etilcelulosa en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la relación entre la cantidad de la capa de etilcelulosa y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 0,5: 1 a aproximadamente 3:1 o aproximadamente 0,1: de 1 a aproximadamente 0, 7:1; en donde, para calcular dicha relación, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es el porcentaje en peso del recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina es el porcentaje en peso de 4-aminopiridina en peso del núcleo comprimido.

En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la relación entre la cantidad de la capa de etilcelulosa y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 0,1: de 1 a aproximadamente 0, 7:1; en donde, para calcular dicha relación, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es el porcentaje en peso del recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina es el peso en miligramos de 4-aminopiridina.

En una realización, el comprimido de liberación sostenida proporcionada en la presente memoria es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa de curado comprende calentar el núcleo comprimido recubierto a una temperatura superior a 23 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos.

En una realización del comprimido de liberación sostenida proporcionada en la presente memoria, la etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 40-70 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

En una realización del comprimido de liberación sostenida proporcionada en la presente memoria, la etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa está en el intervalo de aproximadamente el 8 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del comprimido, y

en donde dicho comprimido es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa de curado comprende calentar el núcleo comprimido recubierto a una temperatura superior a 23 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos.

En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona comprende un 70-90 % de acetato de polivinilo y un 15-20 % de polivinilpirrolidona.

En una realización del comprimido de liberación sostenida proporcionada en la presente memoria, la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona comprende además un surfactante.

En una realización del comprimido de liberación sostenida proporcionada en la presente memoria, la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona comprende además sílice.

En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice.

En una realización del comprimido de liberación sostenida proporcionada en la presente memoria, el núcleo comprimido que comprende 4-aminopiridina comprende además un relleno y un lubricante. En una realización, el relleno es fosfato de calcio dibásico dihidratado y el lubricante es estearato de magnesio.

En una realización del "comprimido de liberación sostenida" proporcionado en la presente memoria, dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona,

aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, y el núcleo comprimido comprende además fosfato de calcio dibásico dihidratado y estearato de magnesio; y

la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización del comprimido de liberación sostenida proporcionada en la presente memoria, la cantidad de la capa de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 9 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización del comprimido de liberación sostenida proporcionada en la presente memoria, la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido y la cantidad de la capa de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización del comprimido de liberación sostenida proporcionada en la presente memoria, dicho núcleo comprimido comprende: (a) una mezcla que consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, (b) fosfato de calcio dibásico dihidratado y (c) estearato de magnesio; y dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa está en el intervalo de aproximadamente el 8 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del comprimido,

en donde dicho comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, en donde dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora, y

en donde la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del comprimido de liberación sostenida.

En una realización, el óxido de polietileno en el comprimido de liberación sostenida proporcionada en la presente memoria tiene un peso molecular de 7.000.000.

En una realización, la cantidad total de la 4-aminopiridina en el comprimido proporcionado en la presente memoria está en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del comprimido de liberación sostenida.

En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 25 mg.

En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg.

En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg.

En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 16,5 mg.

En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 12 mg.

En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, o bien:

(A) la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado está en el intervalo de aproximadamente el 50 % p/p a aproximadamente el 60 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio está en el intervalo de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,3 % p/p del núcleo comprimido; o

(B) la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido; el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad de óxido de polietileno es de aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado es aproximadamente el 54 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio es aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido; y

la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 9 % p/p del núcleo comprimido; opcionalmente, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg; o

(C) la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado está en el intervalo de aproximadamente el 50 % p/p a aproximadamente el 60 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio está en el intervalo de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,3 % p/p del núcleo comprimido; y

dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p del núcleo comprimido; o

(D) la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido; el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad de óxido de polietileno es de aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado es aproximadamente el 55 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio es aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido; y

dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido; opcionalmente, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 16,5 mg.

En una realización, el comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria no comprende además una capa superior de fármaco de liberación inmediata que contenga 4-aminopiridina.

En una realización, el comprimido de liberación sostenida proporcionada en la presente memoria proporciona una liberación de orden cero o casi cero de la 4-aminopiridina. En una realización, la versión es de orden cero.

En una realización, el comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria es adecuado para la administración oral una vez al día.

En una realización, el comprimido de liberación sostenida proporcionado en la presente memoria comprende una cantidad de 4-aminopiridina que es terapéuticamente eficaz durante un período de 24 horas tras la administración oral a un paciente humano.

En una realización, la liberación de la 4-aminopiridina del comprimido de liberación sostenida proporcionado en la presente memoria, al someter el comprimido a un ensayo de disolución in vitro empleando tampón de fosfato 50 mM, pH 6,8 como medio de disolución, es la siguiente:

dentro de las primeras 2 horas después del inicio del ensayo, se libera como máximo el 30 % p/p de la cantidad total de 4-aminopiridina contenida en el comprimido de liberación sostenida.

En una realización, la liberación de la 4-aminopiridina del comprimido de liberación sostenida proporcionado en la presente memoria, al someter el comprimido a un ensayo de disolución in vitro empleando tampón de fosfato 50 mM, pH 6,8 como medio de disolución, es la siguiente:

a) en las dos primeras horas después del inicio del ensayo se libere como máximo el 30 % p/p de la cantidad total de 4-aminopiridina contenida en el comprimido de liberación sostenida, y

b) en las primeras 24 horas después del inicio del ensayo, se libere al menos el 80 % p/p de la cantidad total de 4-aminopiridina contenida en el comprimido de liberación sostenida.

En una realización, la liberación de la 4-aminopiridina del comprimido de liberación sostenida proporcionado en la presente memoria, al someter el comprimido a un ensayo de disolución in vitro empleando tampón de fosfato 50 mM, pH 6,8 como medio de disolución, es la siguiente:

dentro de las primeras 2 horas después del inicio del ensayo, se libera como máximo el 20 % p/p de la cantidad total de 4-aminopiridina contenida en el comprimido de liberación sostenida.

En una realización, la liberación de la 4-aminopiridina del comprimido de liberación sostenida proporcionado en la presente memoria, al someter el comprimido a un ensayo de disolución in vitro empleando tampón de fosfato 50 mM, pH 6,8 como medio de disolución, es la siguiente:

a) en las dos primeras horas después del inicio del ensayo se libere como máximo el 20 % p/p de la cantidad total de 4-aminopiridina contenida en el comprimido de liberación sostenida, y

b) en las primeras 24 horas después del inicio del ensayo, se libere al menos el 80 % p/p de la cantidad total de 4-aminopiridina contenida en el comprimido de liberación sostenida.

En una realización, el comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria comprende además una capa superior de fármaco de liberación inmediata que contiene 4-aminopiridina.

En la presente memoria se proporciona un método para preparar un comprimido de liberación sostenida que comprende 4-aminopiridina, método que comprende:

(a) formar un núcleo comprimido que comprende (i) 4-aminopiridina, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular entre aproximadamente 4.000.000 y 8.000.000, en donde la cantidad del óxido de polietileno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p w del núcleo comprimido, (iii) una mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, en donde la cantidad de la mezcla comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p del núcleo comprimido, (iv) fosfato de calcio dibásico dihidratado y (v) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,3 % p/p del núcleo comprimido;

(b) recubrir el núcleo comprimido con una cantidad de etilcelulosa para formar un núcleo comprimido recubierto, estando dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido; y

(c) curar el núcleo comprimido recubierto exponiéndolo a una temperatura en el intervalo de 40-70 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

En una realización del método de fabricación descrito en la presente memoria, dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa está en el intervalo de aproximadamente el 8 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del comprimido de liberación sostenida.

En una realización, la formación del núcleo comprimido en el método de fabricación proporcionado en la presente memoria comprende:

(a) mezclar la 4-aminopiridina, el óxido de polietileno, la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona y el fosfato de calcio dibásico dihidratado para formar una mezcla combinada;

(b) añadir estearato de magnesio a la mezcla combinada para formar una nueva mezcla; y

(c) comprimir la nueva mezcla para formar un núcleo comprimido.

En una realización del método de preparación descrito en la presente memoria, la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice.

En una realización, el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000.

En una realización del método de fabricación proporcionado en la presente memoria, el recubrimiento comprende aplicar una dispersión acuosa de etilcelulosa al núcleo comprimido.

5 En una realización del método de preparación descrito en la presente memoria, la cantidad total de la 4-aminopiridina en el comprimido de liberación sostenida está en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del comprimido de liberación sostenida.

En una realización del método de fabricación proporcionado en la presente memoria, el método comprende:

10 (a) formar un núcleo comprimido que comprende (i) 4-aminopiridina, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad del óxido de polietileno es aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido, (iii) una mezcla que consiste en aproximadamente el 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente el 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente el 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente el 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es de aproximadamente 25 % p/p del núcleo comprimido; iv) fosfato cálcico dibásico dihidratado; y (v) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio es de aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido;

15 (b) recubrir el núcleo comprimido con una cantidad de etilcelulosa para formar un núcleo comprimido recubierto; y

20 (c) curar el núcleo comprimido recubierto exponiéndolo a una temperatura comprendida entre 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora; en donde o bien:

25 (A) la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido, la cantidad de fosfato de calcio dibásico dihidratado es de aproximadamente el 54 % p/p del núcleo comprimido y dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 9 % p/p del núcleo comprimido; opcionalmente, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg; o

30 (B) la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido, la cantidad de fosfato de calcio dibásico dihidratado es de aproximadamente el 55 % p/p del núcleo comprimido; y dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido; opcionalmente, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 16,5 mg.

35 En una realización del método de preparación proporcionado en la presente memoria, el comprimido de liberación sostenida es adecuado para la administración oral una vez al día.

40 En una realización del método de preparación proporcionado en la presente memoria, el comprimido de liberación sostenida comprende una cantidad de 4-aminopiridina que es terapéuticamente eficaz durante un período de 24 horas.

45 Además, en la presente memoria se proporciona un comprimido de liberación sostenida según la invención para su uso en un método de tratamiento de un trastorno neurológico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar por vía oral al paciente, por ejemplo, un paciente humano, una vez al día el comprimido de liberación sostenida proporcionado en la presente memoria.

50 También se proporciona en la presente memoria un comprimido de liberación sostenida según la invención para su uso en un método de tratamiento de un trastorno neurológico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar por vía oral al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del comprimido de liberación sostenida proporcionado en la presente memoria, en combinación con uno o más medicamentos adicionales. En una realización del comprimido de liberación sostenida para su uso en un método de tratamiento descrito en la presente memoria, el trastorno neurológico es la esclerosis múltiple, y el uno o más medicamentos adicionales son un agente terapéutico eficaz para el tratamiento de la esclerosis múltiple. En una realización, los uno o más agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de la esclerosis múltiple se seleccionan del grupo que consiste en interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatirámico, mitoxantrona, natalizumab, teriflunomida, fingolimod, alemtuzumab, peginterferón beta-1a, fumarato de dimetilo, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, betametasona y dexametasona.

60 En una realización del comprimido de liberación sostenida para su uso en un método de tratamiento descrito en la presente memoria, el trastorno neurológico es la esclerosis múltiple o un accidente cerebrovascular.

En una realización del comprimido de liberación sostenida para su uso en un método de tratamiento descrito en la presente memoria, el trastorno neurológico es la esclerosis múltiple.

65 En una realización del comprimido de liberación sostenida para su uso en un método de tratamiento descrito en la presente memoria, el trastorno neurológico es una alteración de la marcha asociada con la esclerosis múltiple.

En una realización del comprimido de liberación sostenida para su uso en un método de tratamiento descrito en la presente memoria, el trastorno neurológico es un deterioro neurocognitivo o neuropsiquiátrico asociado con la esclerosis múltiple.

5 En una realización del comprimido de liberación sostenida para su uso en un método de tratamiento descrito en la presente memoria, el trastorno neurológico es un accidente cerebrovascular.

En una realización del comprimido de liberación sostenida para su uso en un método de tratamiento descrito en la presente memoria, el trastorno neurológico es un deterioro sensoriomotor asociado con un accidente cerebrovascular.

10 En una realización del comprimido de liberación sostenida para su uso en un método de tratamiento descrito en la presente memoria, el trastorno neurológico es una alteración de la marcha asociada con un accidente cerebrovascular.

15 En una realización del comprimido de liberación sostenida para su uso en un método de tratamiento descrito en la presente memoria, el paciente es un paciente humano.

4 Breve descripción de las figuras

20 **La figura 1** representa un perfil de disolución del comprimido de liberación sostenida del ejemplo 1 que emplea tampón de fosfato 50 mM, pH 6,8, como medio de disolución.

La figura 2 representa los perfiles de disolución del comprimido de liberación sostenida del ejemplo 1 que emplea ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución con y sin alcohol al 40 % (etanol).

25 **La figura 3** representa los perfiles de disolución de comprimidos de liberación sostenida que contienen 22 mg de 4-aminopiridina, recubiertos con un aumento de peso del 8 %, 9 % y 10 %, empleando tampón de fosfato 50 mM, pH 6,8 como medio de disolución.

30 **La figura 4** representa los perfiles de disolución de comprimidos de liberación sostenida que contienen 16,5 mg de 4-aminopiridina, recubiertos con un aumento de peso del 5 %, 6 % y 7 %, empleando tampón de fosfato 50 mM, pH 6,8 como medio de disolución.

35 **La figura 5** representa un perfil de disolución del comprimido de liberación sostenida del ejemplo 4 que emplea tampón de fosfato 50 mM, pH 6,8, como medio de disolución.

La figura 6 representa los niveles plasmáticos medios tras la administración de una dosis oral única del comprimido de liberación sostenida de 22 mg de 4-aminopiridina del ejemplo 1 en sujetos humanos alimentados y en ayunas.

5 Descripción detallada

40 5.1 Comprimidos de liberación sostenida

La invención proporciona comprimidos de liberación sostenida que comprenden 4-aminopiridina como ingrediente activo, preferiblemente para administración una vez al día.

45 Específicamente, la invención proporciona un comprimido de liberación sostenida que comprende:

(a) un núcleo comprimido, comprendiendo dicho núcleo comprimido (i) 4-aminopiridina, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular entre aproximadamente 4.000.000 y 8.000.000, en donde la cantidad de óxido de polietileno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p del núcleo comprimido, y una mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, en donde la cantidad de la mezcla comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido están en el intervalo de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p del núcleo comprimido; y

(b) una cantidad de una capa de etilcelulosa que rodea dicho núcleo comprimido, estando dicha cantidad de la capa de etilcelulosa en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido.

60 En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la relación entre la cantidad de la capa de etilcelulosa y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 0,5: de 1 a aproximadamente 3:1; en donde, para calcular dicha relación, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es el porcentaje en peso del recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina es el porcentaje en peso de 4-aminopiridina en peso del núcleo comprimido. En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que

comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa de curado comprende calentar el núcleo comprimido recubierto a una temperatura superior a 23 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos.

5 En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la relación entre la cantidad de la capa de etilcelulosa y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 0,1: de 1 a aproximadamente 0, 7:1; en donde, para calcular dicha relación, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es el porcentaje en peso del recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina es el peso en miligramos de 4-aminopiridina. En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa de curado comprende calentar el núcleo comprimido recubierto a una temperatura superior a 23 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos.

15 En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa está en el intervalo de aproximadamente el 8 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del comprimido. En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa de curado comprende calentar el núcleo comprimido recubierto a una temperatura superior a 23 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos.

25 En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa de curado comprende calentar el núcleo comprimido recubierto a una temperatura superior a 23 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos.

30 En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido; el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad de óxido de polietileno es de aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado es aproximadamente el 54 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio es aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido; y la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 9 % p/p del núcleo comprimido.

40 En una realización específica de la realización anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg. En otra realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, en donde dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

45 En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido; el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad de óxido de polietileno es de aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado es aproximadamente el 54 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio es aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido; y la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido.

55 En una realización específica de la realización anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg. En otra realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, en donde dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

60 En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa de curado comprende calentar el núcleo comprimido recubierto a una temperatura superior a 23 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos.

En una realización del comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria, la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido; el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad de óxido de polietileno es de aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado es aproximadamente el 55 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio es aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido; y la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización específica de la realización anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 16,5 mg. En otra realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, en donde dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

En realizaciones específicas, los comprimidos de liberación sostenida comprenden, o consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes que se describen en la presente memoria. Los comprimidos de liberación sostenida son farmacéuticamente aceptables. Los términos “liberación sostenida” y “liberación prolongada”, tal como se usan en la presente memoria, son generalmente sinónimos, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

En una realización específica, la cantidad de 4-aminopiridina en el comprimido de liberación sostenida está en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del comprimido de liberación sostenida. En algunas realizaciones, la cantidad de 4-aminopiridina en el comprimido de liberación sostenida está en el intervalo aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 2 % p/p, aproximadamente el 2 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, aproximadamente el 2 % p/p a aproximadamente el 2 % p/p, aproximadamente el 2 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p, aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 4 % p/p, aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente un 5 % p/p, aproximadamente un 5 % p/p a aproximadamente un 10 % p/p, aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente 7 % p/p, aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente 6 % p/p, aproximadamente el 7 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, aproximadamente el 7 % p/p a aproximadamente 8 % p/p, aproximadamente el 7 % p/p a aproximadamente 9 % p/p, aproximadamente el 8 % p/p a aproximadamente 10 % p/p, aproximadamente el 8 % p/p a aproximadamente el 9 % p/p, o aproximadamente el 9 % p/p a aproximadamente 10 % p/p del comprimido de liberación sostenida.

La cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 7 % p/p, aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 5 % p/p, aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p, aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 2 % p/p, aproximadamente 2 % p/p a aproximadamente 10 % p/p, aproximadamente 2 % p/p a aproximadamente 7 % p/p, aproximadamente 2 % p/p a aproximadamente 5 % p/p, aproximadamente 2 % p/p a aproximadamente 3 % p/p, aproximadamente 3 % p/p a aproximadamente 10 % p/p, aproximadamente 3 % p/p a aproximadamente 7 % p/p, aproximadamente 3 % p/p a aproximadamente 5 % p/p, aproximadamente 3 % p/p a aproximadamente 4 % p/p, aproximadamente 4 % p/p a aproximadamente 10 % p/p, aproximadamente 4 % p/p a aproximadamente 7 % p/p, aproximadamente 4 % p/p a aproximadamente 6 % p/p, aproximadamente 4 % p/p a aproximadamente 5 % p/p, aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 10 % p/p, aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 6 % p/p, 7 % p/p a aproximadamente 10 % p/p, aproximadamente 7 % p/p a aproximadamente 8 % p/p, aproximadamente 7 % p/p a aproximadamente 9 % p/p, aproximadamente 8 % p/p a aproximadamente 10 % p/p, aproximadamente 8 % p/p a aproximadamente 9 % p/p, o aproximadamente 9 % p/p a aproximadamente 10 % p/p del núcleo comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 2 % p/p, aproximadamente el 2,25 % p/p, aproximadamente el 2,5 % p/p, aproximadamente el 2,75 % p/p, aproximadamente el 3 % p/p, aproximadamente el 3,25 % p/p, aproximadamente el 3,5 % p/p, aproximadamente el 3,75 % p/p, aproximadamente el 4 % p/p, aproximadamente el 4,25 % p/p, aproximadamente el 4,5 % p/p, aproximadamente el 4,75 % p/p o aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % del núcleo comprimido. En otra realización específica, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 2,5 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 3,75 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido.

En algunas realizaciones, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 35 mg, o aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg. En una realización específica, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 16 mg, aproximadamente 16,2 mg, aproximadamente 16,4 mg, aproximadamente 16,6 mg, aproximadamente 16,8 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 17,2 mg, aproximadamente 17,6 mg, aproximadamente 17,8 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 18,2 mg, aproximadamente 18,4 mg, aproximadamente 18,6 mg, aproximadamente 18,8 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 19,2 mg, aproximadamente 19,4 mg, aproximadamente 19,6 mg, aproximadamente 19,8 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20,2 mg, aproximadamente 20,4 mg, aproximadamente 20,6 mg, aproximadamente 20,8 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 21,2 mg, aproximadamente 21,4 mg, aproximadamente 21,6 mg, aproximadamente 21,8 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 22,2 mg, aproximadamente 22,4 mg, aproximadamente 22,6 mg, aproximadamente 22,8 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 23,2 mg, aproximadamente 23,4 mg, aproximadamente 23,6 mg, aproximadamente 23,8 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 24,2 mg, aproximadamente 24,4 mg, aproximadamente 24,6 mg, aproximadamente 24,8 mg o aproximadamente 25 mg. En una realización, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 40 mg. En una realización, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 25 mg. En una realización, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 15 mg. En una realización, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 12 mg. En una realización específica, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg. En otra realización específica, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 16,5 mg. En otra realización específica, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 11 mg. En una realización preferida, la 4-aminopiridina está presente solo en el núcleo comprimido (y, por lo tanto, el comprimido de liberación sostenida no tiene una capa protectora de fármaco de liberación inmediata que contenga 4-aminopiridina). En una realización específica alternativa, la 4-aminopiridina está presente solo en: el núcleo comprimido y en una capa superior de fármaco de liberación inmediata del comprimido de liberación sostenida.

En una realización específica, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido, siendo dicha cantidad igual a aproximadamente 22 mg. En otra realización específica, la cantidad de 4-aminopiridina en el comprimido de liberación sostenida es de aproximadamente el 3,75 % p/p del núcleo comprimido, siendo dicha cantidad igual a aproximadamente 16,5 mg.

El comprimido de liberación sostenida proporcionada en la presente memoria comprende uno o más polímeros que son capaces de modificar la velocidad de liberación de la 4-aminopiridina del comprimido de liberación sostenida. Los ejemplos de dichos polímeros modificadores de la liberación incluyen, pero no se limitan a, óxido de polietileno, una mezcla de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona (por ejemplo, KOLLIDON® SR), hipromelosa, etilcelulosa, povidona y cualquier combinación de los mismos. En una realización, el comprimido de liberación sostenida comprende óxido de polietileno y una mezcla de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona (por ejemplo, KOLLIDON® SR).

El óxido de polietileno es un polímero hidrofílico soluble en agua con buenas propiedades de unión, espesamiento, lubricidad, retención de agua y formación de película. El óxido de polietileno también tiene efectos beneficiosos al retrasar la velocidad de liberación de un fármaco a partir de una composición farmacéutica adecuada. El óxido de polietileno presente en el comprimido de liberación sostenida descrita en la presente memoria tiene un peso molecular entre 4.000.000 y 8.000.000. En otra realización específica, el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000. En otra realización específica, el óxido de polietileno se vende con el nombre POLYOX WSR-303, comercializado por Dow Chemical Co.

La cantidad de óxido de polietileno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p del núcleo comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de óxido de polietileno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 15 % p/p, de aproximadamente el 12 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p, de aproximadamente el 12 % p/p a aproximadamente

el 15 % p/p, o del 15 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad de óxido de polietileno en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 10 % p/p, aproximadamente el 10,5 % p/p, aproximadamente el 11 % p/p, aproximadamente el 11,5 % p/p, aproximadamente el 12,5 % p/p, aproximadamente el 13 % p/p, aproximadamente el 13,5 % p/p, aproximadamente el 14 % p/p, aproximadamente el 14,5 % p/p, aproximadamente el 15 % p/p, aproximadamente el 15,5 % p/p, aproximadamente el 16 % p/p, aproximadamente el 16,5 % p/p o aproximadamente el 17 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad de óxido de polietileno en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido. En otra realización específica, el óxido de polietileno en el núcleo comprimido es un óxido de polietileno que tiene un peso molecular de aproximadamente 7.000.000, que está presente en una cantidad de aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización específica, la mezcla de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona presente en el comprimido de liberación sostenida descrita en la presente memoria comprende además un surfactante. En una realización específica, la mezcla comprende además sílice. En otra realización específica, la mezcla comprende además surfactante y sílice. Los surfactantes adecuados para su uso en la mezcla proporcionada en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, laurilsulfato de sodio, estearatos de polietileno, ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, derivados de aceite de ricino polioxietilenado, alquiléteres de polioxietileno, benzoato de bencilo, cetrimida, alcohol cetílico, docusato de sodio, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, lecitina, triglicéridos de cadena media, monoetanolamina, ácido oleico, poloxámeros, alcohol polivinílico y ésteres de ácidos grasos de sorbitán. En una realización específica, el surfactante es laurilsulfato de sodio.

En realizaciones específicas, la mezcla de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona comprende un 70-90 % de acetato de polivinilo y un 15-20 % de polivinilpirrolidona. En una realización específica, la mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice. En una realización, la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona es acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona KOLLIDON® SR (BASF); KOLLIDON® SR es una mezcla de un 80 % de acetato de polivinilo y un 19 % de povidona (también llamada polivinilpirrolidona) junto con pequeñas cantidades de laurilsulfato de sodio y sílice que se utilizan como estabilizantes (consulte la página web de Signet Chemical Corporation para KOLLIDON® SR).

La cantidad de la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p del núcleo comprimido.

En algunas realizaciones, la cantidad de la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 25 % p/p, de aproximadamente el 25 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p del núcleo comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 20 % p/p, aproximadamente el 20,5 % p/p, aproximadamente el 21 % p/p, aproximadamente el 21,5 % p/p, aproximadamente el 22,5 % p/p, aproximadamente el 23 % p/p, aproximadamente el 23,5 % p/p, aproximadamente el 24 % p/p, aproximadamente el 24,5 % p/p, aproximadamente el 25,5 % p/p, aproximadamente el 26 % p/p, aproximadamente el 26,5 % p/p, aproximadamente el 27 % p/p, aproximadamente el 27,5 % p/p, aproximadamente el 28 % p/p, aproximadamente el 28,5 % p/p, aproximadamente el 29 % p/p, aproximadamente el 29,5 % p/p o aproximadamente el 30 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad de la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido.

Además de los polímeros descritos en la presente memoria, se pueden usar uno o más rellenos, aglutinantes, lubricantes y similares en el núcleo comprimido de la invención.

Los rellenos adecuados incluyen, como se describe en la patente estadounidense 8.858.993, pero no se limitan a, compuestos inorgánicos tales como las sales de cloruro, sulfato y fosfato de potasio, sodio y magnesio, así como las sales de citrato, fosfato, lactato, gluconato y succinato de calcio. En una realización específica, el relleno es fosfato de calcio dibásico dihidratado.

La concentración del relleno puede estar en el intervalo de aproximadamente el 40 % p/p a aproximadamente el 60 % p/p del comprimido de liberación sostenida. En una realización específica, la cantidad de relleno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 47 % p/p a aproximadamente el 53 % p/p del comprimido de liberación sostenida.

En algunas realizaciones, la cantidad de relleno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 40 % p/p a aproximadamente el 65 % p/p del núcleo comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de relleno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 40 % p/p a aproximadamente el 60 % p/p, aproximadamente el 40 % p/p a aproximadamente el 55 % p/p, aproximadamente el 40 % p/p a aproximadamente el 50 % p/p, aproximadamente el 40 % p/p a aproximadamente el 45 % p/p, aproximadamente el 45 % p/p a aproximadamente el 65 % p/p, aproximadamente el 45 % p/p a aproximadamente el 50 % p/p, de aproximadamente el 50 % p/p a aproximadamente el 65 % p/p, de aproximadamente el 50 % p/p a aproximadamente el 60 % p/p, de

aproximadamente el 50 % p/p a aproximadamente el 55 % p/p, de aproximadamente el 55 % p/p a aproximadamente el 65 % p/p, de aproximadamente el 55 % p/p a aproximadamente el 60 % p/p, o de aproximadamente el 60 % p/p a aproximadamente el 65 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad de relleno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 50 % p/p a aproximadamente el 60 % p/p del núcleo comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de relleno en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 45 % p/p, aproximadamente el 46 % p/p, aproximadamente el 47 % p/p, aproximadamente el 48 % p/p, aproximadamente el 49 % p/p, aproximadamente el 50 % p/p, aproximadamente el 51 % p/p, aproximadamente el 52 % p/p, aproximadamente el 53 % p/p, aproximadamente el 54 % p/p, aproximadamente el 55 % p/p, aproximadamente el 56 % p/p, aproximadamente el 57 % p/p, aproximadamente el 58 % p/p o aproximadamente el 60 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad de relleno en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 54 % p/p del núcleo comprimido. En otra realización específica, la cantidad de relleno en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 55 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, el relleno es fosfato de calcio dibásico dihidratado en una cantidad de aproximadamente el 54 % p/p del núcleo comprimido. En otra realización específica, el relleno es fosfato de calcio dibásico dihidratado en una cantidad de aproximadamente el 55 % p/p del núcleo comprimido.

Los aglutinantes farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso en el núcleo comprimido de la presente invención incluyen, como se describe en la patente estadounidense 8.858.993, pero no se limitan a, sacarosa, gelatina, goma arábiga, tragacanto, derivados de celulosa, povidona y otros aglutinantes conocidos por quienes están familiarizados con las formulaciones farmacéuticas.

El núcleo comprimido proporcionado en la presente memoria puede comprender además uno o más lubricantes. Los ejemplos de lubricantes incluyen, pero no se limitan a, sales de estearato; p. ej., estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc y estearilfumarato de sodio; ácido esteárico; aceite mineral; derivados de aceites vegetales; talco; y similares. En una realización específica, el lubricante es estearato de magnesio.

Los intervalos de concentración de los lubricantes pueden ser de hasta aproximadamente el 5 % en peso del comprimido de liberación sostenida. En general, los lubricantes están presentes en una concentración del 0,5 al 5 % en peso del comprimido de liberación sostenida. En una realización específica, la cantidad de lubricante en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,3 % p/p del comprimido de liberación sostenida. En algunas realizaciones, el núcleo comprimido no contiene lubricante.

En algunas realizaciones, la cantidad de lubricante en el núcleo comprimido es de hasta aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de lubricante en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad de lubricante en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,3 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad de lubricante en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, el lubricante es estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido.

En realizaciones específicas, el núcleo que comprende la 4-aminopiridina, el polímero de óxido de polietileno, la mezcla de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona y, opcionalmente, uno o más rellenos, aglutinantes y lubricantes se comprime para formar comprimidos intermedios mediante métodos bien conocidos en la técnica. El núcleo comprimido, tal como se describe en la presente memoria, se refiere a dichos comprimidos intermedios. El núcleo comprimido (es decir, los comprimidos intermedios) se recubre con un agente de recubrimiento, y los comprimidos recubiertos resultantes se someten a una etapa de curado exponiendo los comprimidos recubiertos a un tratamiento térmico para producir los comprimidos de liberación sostenida finales.

El perfil de liberación de la 4-aminopiridina del comprimido se puede modular recubriendo el núcleo comprimido (es decir, el comprimido intermedio) con un agente de recubrimiento adecuado. En realizaciones específicas, el núcleo comprimido se recubre con una solución de etilcelulosa u otros materiales celulósicos. En realizaciones específicas, el núcleo comprimido se recubre con una suspensión coloidal o una dispersión de etilcelulosa, opcionalmente con componentes adicionales tales como anhídridos ligeros de ácido silícico. Dichos anhídridos silícicos ligeros se describen en la Farmacopea de Japón XII y están disponibles comercialmente con el nombre comercial de, por ejemplo, AEROSIL-200 (producido por Nippon Aerosil Co., Ltd.). En algunas realizaciones, se emplea un éter etílico de celulosa que tiene un contenido de grupos etoxi del 46 al 51 % como agente de recubrimiento. Este tipo de etilcelulosa está disponible comercialmente con el nombre comercial, por ejemplo, de ETHOCEL STANDARD (producida por Dow Chemical Co., Ltd.) y similares. En ciertas realizaciones, el agente de recubrimiento comprende una solución de etilcelulosa en etanol.

En una realización específica, el agente de recubrimiento comprende etilcelulosa independiente del pH. Una etilcelulosa “independiente del pH” proporciona una liberación independiente del pH de la 4-aminopiridina del comprimido. En una realización específica, el agente de recubrimiento es una dispersión acuosa de etilcelulosa. En una realización específica, el agente de recubrimiento es SURELEASE[®], disponible comercialmente en Colorcon. SURELEASE[®] es una etilcelulosa independiente del pH que se proporciona como una dispersión acuosa de etilcelulosa. Otra dispersión acuosa de etilcelulosa que se puede usar como agente de recubrimiento es la dispersión

acuosa de etilcelulosa AQUACOAT® ECD, disponible comercialmente en FMC BioPolymer. Como quedará claro, la capa de etilcelulosa puede contener otros compuestos además de la etilcelulosa, pero la etilcelulosa será el componente predominante en peso de la capa de etilcelulosa. En una realización específica, la cantidad de la capa de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es del 8-10 % p/p del comprimido final de liberación sostenida.

La cantidad de la capa de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es superior al 8 % p/p y de hasta aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido. En otra realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 8 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 8 % p/p a aproximadamente el 9,5 % p/p, de aproximadamente el 8 % p/p a aproximadamente el 9 % p/p, del 8 % p/p a aproximadamente el 8,5 % p/p, de aproximadamente el 9 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, de aproximadamente el 9 % p/p a aproximadamente el 9,5 % p/p, o de aproximadamente el 9,5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 8 % p/p, aproximadamente el 8,1 % p/p, aproximadamente el 8,2 % p/p, el 8,3 % p/p, aproximadamente el 8,4 % p/p, aproximadamente el 8,6 % p/p, aproximadamente el 8,7 % p/p, aproximadamente el 8,8 % p/p, aproximadamente el 8,9 % p/p, aproximadamente el 9 % p/p, aproximadamente el 9,1 % p/p, aproximadamente el 9,2 % p/p, aproximadamente el 9,2 % p/p, aproximadamente el 9,3 % p/p p/p, aproximadamente el 9,4 % p/p, aproximadamente el 9,5 % p/p, aproximadamente el 9,6 % p/p, aproximadamente el 9,7 % p/p, aproximadamente el 9,8 % p/p, aproximadamente el 9,9 % p/p o aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 8 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 9 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido.

En algunas realizaciones, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 8 % p/p del núcleo comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p del núcleo comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7,5 % p/p, de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 6,5 % p/p, del 5 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p, del 5 % p/p a aproximadamente el 5,5 % p/p, de aproximadamente el 5,5 % p/p a aproximadamente el 7,5 % p/p, de aproximadamente el 5,5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, de aproximadamente el 5,5 % p/p a aproximadamente el 6,5 % p/p, de aproximadamente el 5,5 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p, de aproximadamente el 6 % p/p a aproximadamente el 7,5 % p/p, de aproximadamente el 6 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, de aproximadamente el 6,5 % p/p a aproximadamente el 7,5 % p/p, aproximadamente el 6,5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, aproximadamente el 7 % p/p a aproximadamente el 8 % p/p, aproximadamente el 7 % p/p a aproximadamente el 7,5 % p/p, o aproximadamente el 7,5 % p/p a aproximadamente el 8 % p/p del núcleo comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 5 % p/p, aproximadamente el 5,1 % p/p, aproximadamente el 5,2 % p/p, el 5,3 % p/p, aproximadamente el 5,4 % p/p, aproximadamente el 5,5 % p/p, aproximadamente el 5,6 % p/p, aproximadamente el 5,7 % p/p, aproximadamente el 5,8 % p/p, aproximadamente el 5,9 % p/p, aproximadamente el 6 % p/p, aproximadamente el 6,1 % p/p, aproximadamente el 6,2 % p/p, aproximadamente el 6,3 % p/p, aproximadamente el 6,4 % p/p, aproximadamente el 6,5 % p/p, aproximadamente el 6,6 % p/p, aproximadamente el 6,7 % p/p, aproximadamente el 6,8 % p/p, aproximadamente el 6,9 % p/p o aproximadamente el 7 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 7 % p/p del núcleo comprimido.

Como quedará claro, la cantidad de recubrimiento de etilcelulosa expresada en términos de % p/p del núcleo comprimido es equivalente a la cantidad de recubrimiento de etilcelulosa expresada en términos de % de ganancia de peso. En otras palabras, a modo de ejemplo, si el peso del núcleo comprimido es de 100 mg, una ganancia de peso del 10 % después de recubrir el núcleo comprimido con el recubrimiento de etilcelulosa es una cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que es igual al 10 % p/p del núcleo comprimido, que es de 10 mg.

En una realización, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo

comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg. En otra realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido. En otra realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg.

En una realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 8 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido. En otra realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 8 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg. En otra realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 9 % p/p del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido. En otra realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 9 % p/p del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg.

En una realización, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido. En otra realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido. En otra realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 16,5 mg.

En una realización, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 2 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 16,5 mg. En otra realización específica, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 3 % p/p del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 16,5 mg. En otra realización específica, la cantidad de recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 4 % p/p del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 16,5 mg. En otra realización específica, la cantidad de recubrimiento de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 16,5 mg.

En una realización, la relación entre la cantidad de la capa de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 0,5: de 1 a aproximadamente 3:1; en donde, para calcular dicha relación, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es el porcentaje en peso del recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina es el porcentaje en peso de 4-aminopiridina en peso del núcleo comprimido. En una realización preferida, esta relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1. En una realización específica, la relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la 4-aminopiridina es de aproximadamente 1, 6:1. En otra realización específica, la relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la 4-aminopiridina es de aproximadamente 1, 8:1.

En una realización, la relación entre la cantidad de la capa de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 0,1: de 1 a aproximadamente 0, 7:1; en donde, para calcular dicha relación, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es el porcentaje en peso del recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina es el peso en miligramos de 4-aminopiridina. En una realización preferida, esta relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente 0,2: De 1 a aproximadamente 0, 5:1. En una realización específica, la relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la 4-aminopiridina es de aproximadamente 0,35: 1. En otra realización específica, la relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la 4-aminopiridina es de aproximadamente 0, 4:1.

En una realización específica, el núcleo comprimido recubierto se somete a un tratamiento térmico posterior al recubrimiento, también denominado etapa de curado. En una realización específica, la etapa de curado comprende calentar el núcleo comprimido recubierto a una temperatura superior a 23 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos. En una realización específica, la etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a

una temperatura en el intervalo de 40-70 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas o 48 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 1 hora. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 6 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 12 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 18 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 24 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 30 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 36 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 42 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 48 horas. En una realización específica, el período de tiempo es al menos uno de los anteriores, pero no más de 48 horas. En una realización específica, el núcleo comprimido recubierto se expone a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C. En una realización específica, la etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 40-70 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora. En una realización específica, la etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora. En una realización específica, la etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo en el intervalo de 1-48 horas. La etapa de curado de la presente invención tiene como objetivo estabilizar el perfil de liberación del fármaco durante el almacenamiento.

En una realización, en la presente memoria se proporciona una comprimido de liberación sostenida según la invención en la que la cantidad de óxido de polietileno está en el intervalo de aproximadamente el 12 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla está en el intervalo de aproximadamente un 20 % p/p a aproximadamente un 30 % p/p del núcleo comprimido; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado está en el intervalo de aproximadamente el 50 % p/p a aproximadamente el 60 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio está en el intervalo de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,3 % p/p del núcleo comprimido; y

en donde la relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1; en donde, para calcular dicha relación, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es el porcentaje en peso del recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina es el porcentaje en peso de 4-aminopiridina en peso del núcleo comprimido.

En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, en donde dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

En una realización, en la presente memoria se proporciona una comprimido de liberación sostenida según la invención en la que la cantidad de óxido de polietileno está en el intervalo de aproximadamente el 12 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla está en el intervalo de aproximadamente un 20 % p/p a aproximadamente un 30 % p/p del núcleo comprimido; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado está en el intervalo de aproximadamente el 50 % p/p a aproximadamente el 60 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio está en el intervalo de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,3 % p/p del núcleo comprimido; y

en donde la relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 0, 2:1 a aproximadamente 0, 5:1; en donde, para calcular dicha relación, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es el porcentaje en peso del recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina es el peso en miligramos de 4-aminopiridina.

En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, en donde dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa de curado comprende calentar el núcleo comprimido recubierto a una temperatura superior a 23 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos.

En una realización, en la presente memoria se proporciona un comprimido de liberación sostenida según la invención en donde dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato de calcio dibásico dihidratado y (b) estearato de magnesio; y

en donde la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

En una realización, en la presente memoria se proporciona un comprimido de liberación sostenida según la invención en donde la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido; en donde la cantidad de óxido de polietileno está en el intervalo de aproximadamente el 12 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla está en el intervalo de aproximadamente un 20 % p/p a aproximadamente un 30 % p/p del núcleo comprimido; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado está en el intervalo de aproximadamente el 50 % p/p a aproximadamente el 60 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio está en el intervalo de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,3 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, en donde dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

En una realización específica, en el comprimido de liberación sostenida según la invención, la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido, el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad del óxido de polietileno es aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido, dicha mezcla consiste en aproximadamente el 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente el 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente el 0,8 % laurilsulfato de sodio y aproximadamente el 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido, el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato de calcio dibásico dihidratado en una cantidad de aproximadamente el 54 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 1 %; y la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 9 % p/p del núcleo comprimido.

En un aspecto específico de la realización anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

En otra realización específica, en el comprimido de liberación sostenida según la invención, la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido, el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad del óxido de polietileno es aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido, dicha mezcla consiste en aproximadamente el 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente el 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente el 0,8 % laurilsulfato de sodio y aproximadamente el 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido, el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato de calcio dibásico dihidratado en una cantidad de aproximadamente el 54 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 1 %; y

la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido.

En un aspecto específico de la realización anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa

de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

5 En una realización, en la presente memoria se proporciona un comprimido de liberación sostenida según la invención, en donde la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p del núcleo comprimido.

10 En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa de curado comprende calentar el núcleo comprimido recubierto a una temperatura superior a 23 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos.

15 En una realización, en la presente memoria se proporciona un comprimido de liberación sostenida según la invención, en donde dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato de calcio dibásico dihidratado y (b) estearato de magnesio; y

20 la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p del núcleo comprimido, y

en donde la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido.

25 En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

30 En una realización, en la presente memoria se proporciona un comprimido de liberación sostenida según la invención, en donde la cantidad de 4-aminopiridina es de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido; en donde la cantidad de óxido de polietileno está en el intervalo de aproximadamente el 12 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla está en el intervalo de aproximadamente un 20 % p/p a aproximadamente un 30 % p/p del núcleo comprimido; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado está en el intervalo de aproximadamente el 50 % p/p a aproximadamente el 60 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio está en el intervalo de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,3 % p/p del núcleo comprimido; y

40 la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p del núcleo comprimido.

45 En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, en donde dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

50 En una realización específica, en el comprimido de liberación sostenida según la invención:

la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido, el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000, donde la cantidad del óxido de polietileno es aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido, dicha mezcla consiste en aproximadamente el 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente el 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente el 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente el 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido, el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato de calcio dibásico dihidratado en una cantidad de aproximadamente 55 % p/p del núcleo comprimido y (b) estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 1 %; y

60 la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido.

En un aspecto específico de las realizaciones anteriores, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente el 3,75 % p/p del núcleo comprimido.

65 En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa

de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

En una realización, el comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria se recubre opcionalmente además con una capa de película acuosa que contiene una pequeña cantidad de 4-aminopiridina, denominada en la presente memoria “recubrimiento superior del fármaco 4-AP” (o “recubrimiento superior del fármaco 4-AP de liberación inmediata”), lo que da como resultado una ráfaga inicial (liberación inmediata) de la 4-aminopiridina. Esta ráfaga inicial va seguida preferiblemente de una liberación del fármaco en orden cero o casi cero del comprimido restante durante un período de tiempo prolongado. En una realización, la capa superior del fármaco 4-AP comprende 4-aminopiridina y uno o más agentes de recubrimiento. En una realización, el agente de recubrimiento del recubrimiento superior del fármaco 4-AP comprende hidroxipropilmetilcelulosa. En otra realización, el agente de recubrimiento en la capa superior del fármaco 4-AP comprende alcohol polivinílico. En una realización específica, el agente de recubrimiento del fármaco 4-AP proviene del sistema de recubrimiento en película OPADRY®, disponible comercialmente en Colorcon. En una realización específica, el agente de recubrimiento del fármaco 4-AP comprende alcohol polivinílico, talco, polietilenglicol y polisorbato 80. En una realización, la capa superior del fármaco 4-AP comprende además un agente colorante. En una realización, la cantidad de 4-aminopiridina en la capa superior del fármaco 4-AP está en el intervalo de aproximadamente el 0,1 % p/p al 1,5 % p/p del núcleo comprimido. En otra realización, la cantidad de 4-aminopiridina en la capa superior del fármaco 4-AP está en el intervalo de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 1,25 % p/p, de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 1 % p/p, de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 0,75 % p/p, de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 0,50 % p/p, de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 0,25 % p/p; aproximadamente del 0,25 % p/p a aproximadamente el 1,5 % p/p, aproximadamente el 0,25 % p/p a aproximadamente el 1,25 % p/p, aproximadamente el 0,25 % p/p a aproximadamente el 1 % p/p, aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 0,5 % p/p, aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 1,5 % p/p, aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 1,5 % p/p, aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 1,5 % p/p, o aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 1,25 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad de 4-aminopiridina en la capa superior del fármaco 4-AP es de aproximadamente el 0,1 % p/p, aproximadamente el 0,15 % p/p, aproximadamente el 0,2 % p/p, aproximadamente el 0,25 % p/p, aproximadamente el 0,3 % p/p, aproximadamente el 0,35 % p/p, aproximadamente el 0,4 % p/p, aproximadamente el 0,45 % p/p, aproximadamente el 0,5 % p/p, aproximadamente el 0,7 % p/p, aproximadamente el 0,75 % p/p, aproximadamente el 0,85 % p/p, aproximadamente el 0,9 % p/p, aproximadamente el 1 % p/p, aproximadamente el 1,05 % p/p, aproximadamente el 1,1 % p/p, aproximadamente el 1,15 % p/p, aproximadamente el 1,2 % p/p, aproximadamente el 1,25 % p/p, aproximadamente el 1,35 % p/p, aproximadamente el 1,35 % p/p, aproximadamente el 1,45 % p/p del núcleo comprimido. En una realización, la cantidad de 4-aminopiridina en la capa superior del fármaco 4-AP está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 6,5 mg. En una realización específica, la cantidad de 4-aminopiridina en la capa superior del fármaco 4-AP está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 6 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 6,5 mg 4 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 6,5 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 3 mg, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 6,5 mg, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 4 mg, de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 6,5 mg, o de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 5 mg. En otra realización específica, la cantidad de 4-aminopiridina en la capa superior del fármaco 4-AP es de aproximadamente 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 3,5 mg, 4 mg, 4,5 mg o 5 mg. En una realización, la cantidad de agente de recubrimiento en la capa superior del fármaco 4-AP está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido. En otra realización, la cantidad del agente de recubrimiento en el sobrerrecubrimiento del fármaco 4-AP está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 12 % p/p, de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 12 % p/p, de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7,5 % p/p, aproximadamente Del 7,5 % p/p a aproximadamente el 12 % p/p, de aproximadamente el 7,5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, o de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 12 % p/p del núcleo comprimido. En una realización específica, la cantidad del agente de recubrimiento en la capa superior del fármaco 4-AP es del 7,1 %, 7,2 %, 7,3 %, 7,4 %, 7,5 %, 7,6 %, 7,7 %, 7,8 %, 7,9 %, 8 %, 8,1 %, 8,2 %, 8,3 %, 8,4 %, 8,5 %, 8,6 %, 8,7 %, 8,8 %, 8,9 %, 9 %, 9,1 %, 9,2 %, 9,3 %, 9,4 %, 9,5 %, 9,6 %, 9,7 %, 9,8 %, 9,9 %, 10 %, 10,1 %, 10,2 %, 10,3 %, 10,4 %, 10,5 %, 10,6 %, 10,7 %, 10,8 %, 10,9 % u 11 %, p/p del núcleo comprimido. En una realización, el comprimido de liberación sostenida proporcionado en la presente memoria no está recubierto con un recubrimiento de fármaco 4-AP. En una realización, el comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria no está recubierto con una capa superior de fármaco de liberación inmediata (de ningún fármaco).

En realizaciones específicas, los comprimidos de liberación sostenida descritos en la presente memoria proporcionan la liberación de 4-aminopiridina a una velocidad sostenida de manera que se mantenga un nivel sanguíneo terapéuticamente beneficioso de la 4-aminopiridina durante un período de al menos aproximadamente 12 horas,

preferiblemente aproximadamente 24 horas o más. En realizaciones específicas, los comprimidos de liberación sostenida descritos en la presente memoria proporcionan la liberación de 4-aminopiridina a una velocidad sostenida de manera que se mantenga un nivel sanguíneo terapéuticamente beneficioso de la 4-aminopiridina durante un período de al menos aproximadamente 18 horas. Preferiblemente, la cantidad de la 4-aminopiridina en los comprimidos de liberación sostenida de la presente invención establece una concentración plasmática terapéuticamente útil mediante la administración una vez al día del comprimido de liberación sostenida. En una realización, el comprimido de liberación sostenida descrito en la presente memoria libera una cantidad de 4-aminopiridina que es terapéuticamente eficaz durante un período de 24 horas tras la administración a un paciente humano o en un medio fisiológico. En una realización, el comprimido de liberación sostenida descrito en la presente memoria libera una cantidad de 4-aminopiridina que es terapéuticamente eficaz durante un período de 12 o 18 horas tras la administración a un paciente humano o en un medio fisiológico. En una realización, el comprimido de liberación sostenida es adecuado para la administración oral una vez al día; es decir, el comprimido de liberación sostenida proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-aminopiridina a un paciente humano tras la administración oral una vez al día.

Los comprimidos de liberación sostenida descritos en la presente memoria proporcionan una liberación sostenida del principio activo 4-aminopiridina cuando se someten a un ensayo de disolución in vitro. La prueba de disolución in vitro se puede llevar a cabo según los procedimientos estándar publicados por la USP NF.

<711> Disolución.

En una realización, el perfil de disolución de los comprimidos de liberación sostenida descritos en la presente memoria se determina sometiendo los comprimidos de liberación sostenida a un ensayo de disolución in vitro que emplea ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución. En otra realización, el perfil de disolución de los comprimidos de liberación sostenida descritos en la presente memoria se determina sometiendo los comprimidos de liberación sostenida a un ensayo de disolución in vitro empleando tampón de fosfato 50 mM, pH 6,8, como medio de disolución.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan comprimidos de liberación sostenida que comprenden 4-aminopiridina, en los que la liberación de la 4-aminopiridina, al someter el comprimido de liberación sostenida a una prueba de disolución in vitro empleando tampón de fosfato 50 mM, pH 6,8 como medio de disolución y las condiciones descritas en la Tabla 2, es la siguiente: a) en las 2 primeras horas después del inicio del ensayo, se libere como máximo el 30 % p/p de la cantidad total de 4-aminopiridina contenida en el comprimido de liberación sostenida. En una realización preferida, el comprimido de liberación sostenida que se somete a la prueba de disolución es un comprimido en donde la 4-aminopiridina está presente solo en el núcleo comprimido (dicho comprimido puede ser la forma de dosificación oral final de un comprimido que no tiene un recubrimiento de fármaco de liberación inmediata, o puede ser el comprimido que aún no se ha recubierto con el recubrimiento de fármaco en una realización en donde la forma de dosificación oral final tendrá un recubrimiento de fármaco).

En algunas realizaciones, la liberación de la 4-aminopiridina, tras someter el comprimido de liberación sostenida a un ensayo de disolución in vitro empleando tampón de fosfato 50 mM, pH 6,8 como medio de disolución y en las condiciones descritas en la Tabla 2, es la siguiente: a) en las dos primeras horas después del inicio del ensayo, se libere como máximo el 30 % p/p de la cantidad total de 4-aminopiridina contenida en el comprimido de liberación sostenida; y (b) dentro de las primeras 24 horas después del inicio del ensayo, se libera al menos el 80 % p/p de la cantidad total de 4-aminopiridina contenida en el comprimido de liberación sostenida. En una realización preferida, el comprimido de liberación sostenida que se somete a la prueba de disolución es un comprimido en donde la 4-aminopiridina está presente solo en el núcleo comprimido (dicho comprimido puede ser la forma de dosificación oral final de un comprimido que no tiene un recubrimiento de fármaco de liberación inmediata, o puede ser el comprimido que aún no se ha recubierto con el recubrimiento de fármaco en una realización en donde la forma de dosificación oral final tendrá un recubrimiento de fármaco).

En una realización específica, en la presente memoria se proporcionan comprimidos de liberación sostenida que comprenden 4-aminopiridina, en donde la liberación de la 4-aminopiridina, al someter el comprimido de liberación sostenida a una prueba de disolución in vitro empleando tampón de fosfato 50 mM, pH 6,8 como medio de disolución y las condiciones descritas en la Tabla 2, es la siguiente: a) en las 2 primeras horas después del inicio del ensayo, se libere como máximo el 20 % p/p de la cantidad total de 4-aminopiridina contenida en el comprimido de liberación sostenida. En algunas realizaciones, la liberación de la 4-aminopiridina, tras someter el comprimido de liberación sostenida a un ensayo de disolución in vitro empleando tampón de fosfato 50 mM, pH 6,8 como medio de disolución y en las condiciones descritas en la Tabla 2, es la siguiente: a) en las dos primeras horas después del inicio del ensayo, se libere como máximo el 20 % p/p de la cantidad total de 4-aminopiridina contenida en el comprimido de liberación sostenida; y (b) dentro de las primeras 24 horas después del inicio del ensayo, se libera al menos el 80 % p/p de la cantidad total de 4-aminopiridina contenida en el comprimido de liberación sostenida. En una realización preferida, el comprimido de liberación sostenida que se somete a la prueba de disolución es un comprimido en donde la 4-aminopiridina está presente solo en el núcleo comprimido (dicho comprimido puede ser la forma de dosificación oral final de un comprimido que no tiene un recubrimiento de fármaco de liberación inmediata, o puede ser el comprimido que aún no se ha recubierto con el recubrimiento de fármaco en una realización en donde la forma de dosificación oral final tendrá un recubrimiento de fármaco).

de disolución es un comprimido en donde la 4-aminopiridina está presente solo en el núcleo comprimido (dicho comprimido puede ser la forma de dosificación oral final de un comprimido que no tiene un recubrimiento de fármaco de liberación inmediata, o puede ser el comprimido que aún no se ha recubierto con el recubrimiento de fármaco en una realización en donde la forma de dosificación oral final tendrá un recubrimiento de fármaco).

En una realización, el comprimido de liberación sostenida descrito en la presente memoria muestra un perfil de liberación, cuando se prueba en las condiciones descritas en la Tabla 2, que cuando se representa como en la Figura 1, 3 o 4 para representar gráficamente el % de liberación frente al tiempo en horas es más o menos el 20 % del gráfico de datos representado en la Figura 1, 3 o 4. En una realización preferida, el comprimido de liberación sostenida que se somete a la prueba de disolución es un comprimido en donde la 4-aminopiridina está presente solo en el núcleo comprimido (dicho comprimido puede ser la forma de dosificación oral final de un comprimido que no tiene un recubrimiento de fármaco de liberación inmediata, o puede ser el comprimido que aún no se ha recubierto con el recubrimiento de fármaco en una realización en donde la forma de dosificación oral final tendrá un recubrimiento de fármaco).

El mecanismo de liberación in vivo de un fármaco a partir de un comprimido de liberación sostenida puede alterarse si la formulación de liberación sostenida se administra con alcohol, lo que lleva a una descarga de dosis. Véase Anand y col., 2011, AAPS J., 13 (3) :328-335. En una realización específica, la cantidad total de 4-aminopiridina liberada, al someter el comprimido de liberación sostenida a un ensayo de disolución in vitro que emplea ácido clorhídrico 0,1 N que contiene alcohol al 40 % (etanol) como medio de disolución, en las primeras 2 horas del ensayo de disolución in vitro no es mayor que la cantidad total de 4-aminopiridina liberada en las primeras 2 horas de un ensayo de disolución in vitro que emplea ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución.

En una realización específica, un comprimido de liberación sostenida que se proporciona en la presente memoria no presenta sustancialmente ningún efecto colector de dosis en presencia de alimentos (*es decir*, no hay diferencias clínicamente relevantes en uno o más parámetros farmacocinéticos) entre los estados de alimentación y de ayuno tras la administración a los pacientes.

Métodos de fabricación

En la presente memoria se proporcionan métodos para preparar un comprimido de liberación sostenida que comprende 4-aminopiridina, método que comprende:

(a) formar un núcleo comprimido que comprende (i) 4-aminopiridina, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular entre aproximadamente 4.000.000 y 8.000.000, en donde la cantidad del óxido de polietileno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p w del núcleo comprimido, (iii) una mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, en la que la cantidad de la mezcla comprende acetato de polivinilo y la polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p del núcleo comprimido, (iv) fosfato de calcio dibásico dihidratado y (v) estearato de magnesio;

(b) recubrir el núcleo comprimido con una cantidad de etilcelulosa para formar un núcleo comprimido recubierto, estando dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido; y

(c) curar el núcleo comprimido recubierto exponiéndolo a una temperatura en el intervalo de 40 - 70 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos,

en donde la relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 0,5: 1 a aproximadamente 3: 1; en donde, para calcular dicha relación, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es el porcentaje en peso del recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina es el porcentaje en peso de 4-aminopiridina en peso del núcleo comprimido.

En una realización preferida de la realización anterior, la relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1.

Además, en la presente memoria se proporcionan métodos para preparar un comprimido de liberación sostenida que comprende 4-aminopiridina, método que comprende:

(a) formar un núcleo comprimido que comprende (i) 4-aminopiridina, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular entre aproximadamente 4.000.000 y 8.000.000, en donde la cantidad del óxido de polietileno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p w del núcleo comprimido, (iii) una mezcla que comprende acetato de polivinilo y

polivinilpirrolidona, en la que la cantidad de la mezcla comprende acetato de polivinilo y la polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p del núcleo comprimido, (iv) fosfato de calcio dibásico dihidratado y (v) estearato de magnesio;

5 (b) recubrir el núcleo comprimido con una cantidad de etilcelulosa para formar un núcleo comprimido recubierto, estando dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido; y

10 (c) curar el núcleo comprimido recubierto exponiéndolo a una temperatura en el intervalo de 40-70 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos,

en donde la relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 0,1: de 1 a aproximadamente 0, 7:1; en donde, para calcular dicha relación, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es el porcentaje en peso del recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina es el peso en miligramos de 4-aminopiridina.

En una realización preferida de la realización anterior, la relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente 0,2: De 1 a aproximadamente 0, 5:1.

20 Además, en la presente memoria se proporcionan métodos para preparar un comprimido de liberación sostenida que comprende 4-aminopiridina, método que comprende:

25 (a) formar un núcleo comprimido que comprende (i) 4-aminopiridina, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular entre aproximadamente 4.000.000 y 8.000.000, en donde la cantidad del óxido de polietileno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p w del núcleo comprimido, (iii) una mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, en la que la cantidad de la mezcla comprende acetato de polivinilo y la polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p del núcleo comprimido, (iv) fosfato de calcio dibásico dihidratado y (v) estearato de magnesio;

30 (b) recubrir el núcleo comprimido con una cantidad de etilcelulosa para formar un núcleo comprimido recubierto, estando dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa en el intervalo de aproximadamente el 8 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del comprimido de liberación sostenida; y

35 (c) curar el núcleo comprimido recubierto calentando el núcleo comprimido recubierto a una temperatura superior a 23 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos.

40 Además, en la presente memoria se proporciona un método para preparar un comprimido de liberación sostenida que comprende 4-aminopiridina, método que comprende:

45 (a) formar un núcleo comprimido que comprende (i) 4-aminopiridina, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular entre aproximadamente 4.000.000 y 8.000.000, en donde la cantidad del óxido de polietileno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p w del núcleo comprimido, (iii) una mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, en la que la cantidad de la mezcla comprende acetato de polivinilo y la polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p del núcleo comprimido, (iv) fosfato de calcio dibásico dihidratado y (v) estearato de magnesio;

50 (b) recubrir el núcleo comprimido con una cantidad de etilcelulosa para formar un núcleo comprimido recubierto, estando dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido; y

55 (c) curar el núcleo comprimido recubierto exponiéndolo a una temperatura en el intervalo de 40-70 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos.

En una realización específica del método de fabricación anterior, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 9 % p/p del núcleo comprimido y la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido. En otra realización específica del método de fabricación anterior, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido y la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido.

65 Además, en la presente memoria se proporciona un método para preparar un comprimido de liberación sostenida que comprende 4-aminopiridina, método que comprende:

(a) formar un núcleo comprimido que comprende (i) 4-aminopiridina, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular entre aproximadamente 4.000.000 y 8.000.000, en donde la cantidad del óxido de polietileno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p w del núcleo comprimido, (iii) una mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, en la que la cantidad de la mezcla comprende acetato de polivinilo y la polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p del núcleo comprimido, (iv) fosfato de calcio dibásico dihidratado y (v) estearato de magnesio;

(b) recubrir el núcleo comprimido con una cantidad de etilcelulosa para formar un núcleo comprimido recubierto, estando dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p del núcleo comprimido; y

(c) curar el núcleo comprimido recubierto exponiéndolo a una temperatura en el intervalo de 40-70 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos.

En una realización específica de los métodos de fabricación anteriores, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido y la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización específica, la etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 40-70 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos, 30 minutos o 1 hora. En una realización específica, la etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 40-70 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora. También se proporciona en la presente memoria un método para preparar un comprimido de liberación sostenida que comprende 4-aminopiridina, método que comprende:

(a) formar un núcleo comprimido que comprende (i) 4-aminopiridina, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular entre aproximadamente 4.000.000 y 8.000.000, en donde la cantidad del óxido de polietileno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p w del núcleo comprimido, (iii) una mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, en donde la cantidad de la mezcla comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p del núcleo comprimido, (iv) fosfato de calcio dibásico dihidratado y (v) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,3 % p/p del núcleo comprimido;

(b) recubrir el núcleo comprimido con una cantidad de etilcelulosa para formar un núcleo comprimido recubierto, estando dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido; y

(c) curar el núcleo comprimido recubierto exponiéndolo a una temperatura en el intervalo de 40-70 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

También se proporciona en la presente memoria un método para preparar un comprimido de liberación sostenida que comprende 4-aminopiridina, método que comprende:

(a) formar un núcleo comprimido que comprende (i) 4-aminopiridina, en donde la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad del óxido de polietileno es aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido, (iii) una mezcla que consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilo vinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es de aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido; (iv) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado es aproximadamente el 54 % p/p del núcleo comprimido; y (v) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio es de aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido;

(b) recubrir el núcleo comprimido con una cantidad de etilcelulosa para formar un núcleo comprimido recubierto, siendo dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa de aproximadamente el 9 % p/p del núcleo comprimido; y

(c) curar el núcleo comprimido recubierto exponiéndolo a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

En una realización específica de la realización anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg.

También se proporciona en la presente memoria un método para preparar un comprimido de liberación sostenida que comprende 4-aminopiridina, método que comprende:

(a) formar un núcleo comprimido que comprende (i) 4-aminopiridina, en donde la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad del óxido de polietileno es aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido, (iii) una mezcla que consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilo vinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es de aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido; (iv) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado es aproximadamente el 54 % p/p del núcleo comprimido; y (v) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio es de aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido;

(b) recubrir el núcleo comprimido con una cantidad de etilcelulosa para formar un núcleo comprimido recubierto, dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido; y

(c) curar el núcleo comprimido recubierto exponiéndolo a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

En una realización específica de la realización anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg.

También se proporciona en la presente memoria un método para preparar un comprimido de liberación sostenida que comprende 4-aminopiridina, método que comprende:

(a) formar un núcleo comprimido que comprende (i) 4-aminopiridina, en donde la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad del óxido de polietileno es aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido, (iii) una mezcla que consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilo vinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es de aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido; (iv) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado es aproximadamente el 55 % p/p del núcleo comprimido; y (v) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio es de aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido;

(b) recubrir el núcleo comprimido con una cantidad de etilcelulosa para formar un núcleo comprimido recubierto, dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido; y

(c) curar el núcleo comprimido recubierto exponiéndolo a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

En una realización específica de la realización anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 16,5 mg.

En realizaciones específicas, los métodos para fabricar un comprimido de liberación sostenida comprenden, o consisten esencialmente, o consisten en, las etapas que se describen en la presente memoria.

El núcleo se forma normalmente mezclando primero la sustancia farmacológica activa (4-aminopiridina), los componentes poliméricos de la formulación y excipientes adicionales (por ejemplo, relleno o aglutinante) durante un breve período de tiempo (por ejemplo, 5-20 minutos). A esto le sigue la adición de un lubricante adecuado y la posterior mezcla hasta obtener una nueva mezcla uniforme. La mezcla resultante se comprime a continuación para obtener comprimidos intermedios mediante métodos conocidos en la técnica.

En una realización específica, el método de formación del núcleo comprimido comprende:

(a) mezclar la 4-aminopiridina, el óxido de polietileno, la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona y el fosfato de calcio dibásico dihidratado para formar una mezcla combinada;

(b) añadir estearato de magnesio a la mezcla combinada para formar una nueva mezcla; y

(c) comprimir la nueva mezcla para formar un núcleo comprimido. En una realización específica, la mezcla combinada y la nueva mezcla se forman mediante mezcla en seco.

El óxido de polietileno tiene un peso molecular entre 4.000.000 y 8.000.000. En otra realización específica, el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000. En otra realización específica, el óxido de polietileno es POLYOX WSR-303, comercializado por Dow Chemical Co. La cantidad de óxido de polietileno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización específica, la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice. En una realización, la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona es acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona KOLLIDON® SR (BASF); KOLLIDON® SR es una mezcla de un 80 % de acetato de polivinilo y un 19 % de povidona (también llamada polivinilpirrolidona) junto con pequeñas cantidades de laurilsulfato de sodio y sílice que se utilizan como estabilizantes (consulte la página web de Signet Chemical Corporation para KOLLIDON® SR). La cantidad de la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización específica, la cantidad de fosfato de calcio dibásico dihidratado en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 47 % p/p a aproximadamente el 53 % p/p del comprimido de liberación sostenida. En otra realización específica, la cantidad de fosfato de calcio dibásico dihidratado en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 50 % p/p a aproximadamente el 60 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización específica, la cantidad de estearato de magnesio en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,3 % p/p del comprimido de liberación sostenida. En otra realización específica, la cantidad de estearato de magnesio en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,3 % p/p del núcleo comprimido.

El recubrimiento del núcleo comprimido (es decir, comprimidos intermedias) se realiza usando métodos bien conocidos en la técnica, tal como se describe en la patente estadounidense 8.858.993. En una realización específica, el proceso de recubrimiento descrito en la presente memoria incluye el recubrimiento con película. Los equipos de recubrimiento de comprimidos pueden incluir pistolas rociadoras, sartenes de recubrimiento, sartenes de pulido, tanques de solución, licuadoras y mezcladoras, homogeneizadores, molinos, bombas peristálticas, ventiladores, camisas de vapor, tuberías de escape y calefacción, básculas y filtros. En una realización específica, el método de recubrimiento implica un recubrimiento por pulverización.

Como se describe en la patente estadounidense 8.858.993, el recubrimiento de los comprimidos normalmente tiene lugar en una atmósfera controlada dentro de un tambor giratorio perforado. Los deflectores angulados instalados en el tambor y el flujo de aire dentro del tambor pueden proporcionar medios para mezclar el lecho del comprimido. Como resultado, los comprimidos se levantan y se giran desde los lados hacia el centro del tambor, exponiendo cada superficie del comprimido a una cantidad uniforme de recubrimiento depositado/rociado. El recubrimiento líquido pulverizado se seca luego sobre los comprimidos mediante aire caliente aspirado a través del lecho de comprimidos desde un ventilador de entrada. El flujo de aire normalmente se regula en cuanto a temperatura y volumen para proporcionar velocidades de secado y extracción controladas y, al mismo tiempo, mantener la presión del tambor ligeramente negativa con respecto a la habitación para proporcionar una atmósfera de proceso completamente aislada para el operador.

En una realización específica, el núcleo comprimido recubierto se somete a un tratamiento térmico posterior al recubrimiento, también denominado etapa de curado. En una realización específica, la etapa de curado comprende calentar el núcleo comprimido recubierto a una temperatura superior a 23 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos. En una realización específica, la etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 40-70 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 30 horas, 36 horas, 42 horas o 48 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 1 hora. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 6 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 12 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 18 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 24 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 30 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 36 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 42 horas. En una realización específica, el período de tiempo es de al menos 48 horas. En una realización específica, el núcleo comprimido recubierto se expone a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C. En una realización específica, la etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 40-70 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora. En una realización específica, la etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora. En una realización específica, la etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo en el intervalo de 1-48 horas. La etapa de curado de la presente invención tiene como objetivo estabilizar el perfil de liberación del fármaco durante el almacenamiento.

En una realización, después de la etapa de curado, el comprimido de liberación sostenida se recubre opcionalmente con una capa de película acuosa que contiene una pequeña cantidad de 4-aminopiridina, denominada en la presente memoria “recubrimiento superior del fármaco 4-AP” (o “recubrimiento superior del fármaco 4-AP de liberación inmediata”), lo que da como resultado una ráfaga inicial (liberación inmediata) de la 4-aminopiridina. Esta ráfaga inicial va seguida preferiblemente de una liberación del fármaco en orden cero o casi cero del comprimido restante durante un período de tiempo prolongado. En una realización, la capa superior del fármaco 4-AP comprende 4-aminopiridina y uno o más agentes de recubrimiento. En una realización, el agente de recubrimiento del recubrimiento superior del fármaco 4-AP comprende hidroxipropilmetilcelulosa. En otra realización, el agente de recubrimiento en la capa superior del fármaco 4-AP comprende alcohol polivinílico. En una realización específica, el agente de recubrimiento del fármaco 4-AP proviene del sistema de recubrimiento en película OPADRY®, disponible comercialmente en Colorcon. En una realización específica, el agente de recubrimiento del fármaco 4-AP comprende alcohol polivinílico, talco, polietilenglicol y polisorbato 80. En una realización, la capa superior del fármaco 4-AP comprende además un agente colorante. Una solución de la capa superior del fármaco 4-AP se prepara normalmente disolviendo un agente de recubrimiento en un disolvente adecuado (por ejemplo, agua), añadiendo seguidamente 4-aminopiridina y agitando para obtener una solución transparente. La solución de la capa superior del fármaco 4-AP se puede aplicar a los núcleos comprimidos recubiertos secos mediante métodos bien conocidos en la técnica para lograr la ganancia de peso deseada en la capa. En una realización, la solución se aplica mediante recubrimiento por pulverización. Después de aplicar la capa superior del fármaco 4-AP, los comprimidos resultantes se pueden secar, p. ej., durante hasta 1 h a una temperatura de aproximadamente 50-60 °C.

En una realización específica, el comprimido de liberación sostenida de la presente invención, aparte de cualquier liberación inmediata de 4-aminopiridina debida a la presencia de una capa superior del fármaco 4-AP, proporciona una liberación de la 4-aminopiridina de orden cero o casi cero. En una realización preferida, la versión es de orden cero.

En realizaciones específicas, los comprimidos de liberación sostenida analizados en la presente memoria proporcionan la liberación de 4-aminopiridina a una velocidad sostenida de manera que se mantenga un nivel sanguíneo terapéuticamente beneficioso de la 4-aminopiridina durante un período de al menos aproximadamente 12 horas, preferiblemente aproximadamente 24 horas o más. En otra realización específica, los comprimidos de liberación sostenida analizados en la presente memoria proporcionan la liberación de 4-aminopiridina a una velocidad sostenida de manera que se mantenga un nivel sanguíneo terapéuticamente beneficioso de la 4-aminopiridina durante un período de al menos aproximadamente 18 horas. Preferiblemente, la cantidad de la 4-aminopiridina en los comprimidos de liberación sostenida de la presente invención establece una concentración plasmática terapéuticamente útil mediante la administración una vez al día del comprimido de liberación sostenida. En una realización, el comprimido de liberación sostenida descrito en la presente memoria comprende una cantidad de 4-aminopiridina que es terapéuticamente eficaz durante un período de 24 horas. En una realización, el comprimido de liberación sostenida es adecuado para la administración oral una vez al día; es decir, el comprimido de liberación sostenida proporciona una 4-aminopiridina terapéuticamente eficaz a un paciente humano tras la administración oral una vez al día.

Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, el término “aproximadamente” o “cerca de” significa un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la materia, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En ciertas realizaciones, el término “aproximadamente” o “cerca de” significa dentro de 1, 2 o 3 desviaciones estándar. En ciertas realizaciones, el término “aproximadamente” o “cerca de” significa dentro del 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,25 %, 0,2 %, 0,1 % o 0,05 % de un valor o intervalo dado.

5.2 Métodos de tratamiento

La invención también proporciona comprimidos de liberación sostenida según la invención para su uso en métodos de tratamiento de un trastorno neurológico en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar por vía oral al paciente, por ejemplo, un paciente humano, una vez al día el comprimido de 4-aminopiridina de liberación sostenida tal como se describe en la presente memoria.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan comprimidos de liberación sostenida según la invención para su uso en métodos de tratamiento de un trastorno neurológico en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar por vía oral al paciente, por ejemplo, un paciente humano, una vez al día un comprimido de liberación sostenida según la invención, en donde la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido; el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad de óxido de polietileno es de aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado es aproximadamente el 54 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio es aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido; y

la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 9 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización de la realización anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 17,5 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 18,5 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 19,5 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20,5 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 21,5 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 22,5 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 23,5 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 24,5 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 25,5 mg, aproximadamente 26 mg o aproximadamente 26,5 mg. En una realización específica de la realización anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg.

En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, en donde dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan comprimidos de liberación sostenida según la invención para su uso en métodos de tratamiento de un trastorno neurológico en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar por vía oral al paciente, por ejemplo, un paciente humano, una vez al día un comprimido de liberación sostenida según la invención, en donde la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido; el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad de óxido de polietileno es de aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado es aproximadamente el 54 % p/p del núcleo comprimido; y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio es de aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido; y

la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización de la realización anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 17,5 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 18,5 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 19,5 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20,5 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 21,5 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 22,5 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 23,5 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 24,5 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 25,5 mg, aproximadamente 26 mg o aproximadamente 26,5 mg. En una realización específica de la realización anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg.

En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, en donde dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan comprimidos de liberación sostenida según la invención para su uso en métodos de tratamiento de un trastorno neurológico en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar por vía oral al paciente, por ejemplo, un paciente humano, una vez al día un comprimido de liberación sostenida según la invención, en donde la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido; el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad de óxido de polietileno es de aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado es aproximadamente el 55 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio es aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido; y

la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido.

En una realización de la realización anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 13 mg, aproximadamente 13,5 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 14,5 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15,5 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 16,5 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 17,5 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 18,5 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 19,5 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20,5 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 21,5 mg o aproximadamente 22 mg. En una realización específica de la realización anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 16,5 mg.

En una realización específica de lo anterior, el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, en donde dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

“Paciente” se define en la presente memoria para incluir animales, tales como mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, monos, pollos, pavos, codornices o cobayas y similares. En una realización, el paciente es un mamífero. En una realización preferida, el paciente es un paciente humano.

En una realización específica, el paciente humano es un adulto (por ejemplo, mayor de 16 años de edad). En otra realización específica, el paciente es un paciente pediátrico (por ejemplo, de 2-16 años). En una realización, la edad del paciente pediátrico es de al menos 6 años. En otra realización específica, el paciente humano es un adolescente (por ejemplo, de 12-16 años). En otra realización específica, el paciente es un niño (por ejemplo, de 2-12 años). En una realización, la edad del niño es de al menos 6 años.

En una realización, la administración al paciente se realiza una vez al día. En otra realización, la administración al paciente se realiza dos veces al día.

El trastorno neurológico es un trastorno neurológico susceptible de tratamiento con 4-aminopiridina. En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico es una enfermedad neurológica que incluye, pero no se limita a, la esclerosis múltiple y el accidente cerebrovascular. En una realización específica, el trastorno neurológico es la esclerosis múltiple. En otra realización específica, el trastorno neurológico es un accidente cerebrovascular. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es un deterioro asociado con una enfermedad neurológica. En una realización, el trastorno neurológico es una alteración de la marcha asociada con la esclerosis múltiple. En una realización específica, el comprimido de liberación sostenida según la invención es para su uso en un método de tratamiento, en donde el método de tratamiento consiste en mejorar la marcha o aumentar la velocidad de la marcha en un paciente con esclerosis múltiple. En una realización específica, el método de tratamiento consiste en mejorar la marcha o aumentar la velocidad de la marcha en un paciente con accidente cerebrovascular. En una realización, el trastorno neurológico es un deterioro neurocognitivo o neuropsiquiátrico asociado con la esclerosis múltiple. En una realización, el trastorno neurológico es un deterioro sensoriomotor asociado con el accidente cerebrovascular. En una realización, el trastorno neurológico es una discapacidad para caminar asociada con un accidente cerebrovascular.

En una realización específica, la invención proporciona un comprimido de liberación sostenida según la invención para su uso en un método para mejorar la marcha que comprende administrar una vez al día a un paciente (por ejemplo, un paciente con esclerosis múltiple) un comprimido de liberación sostenida proporcionado en la presente memoria.

En una realización, el comprimido de 4-aminopiridina de liberación sostenida tal como se describe en la presente memoria se administra por vía oral a un paciente con insuficiencia renal, por ejemplo, un paciente con insuficiencia renal leve o moderada. En una realización, la insuficiencia renal es una insuficiencia renal leve. En una realización, la insuficiencia renal es una insuficiencia renal moderada. En una realización, la insuficiencia renal es una insuficiencia renal grave. En una realización, la insuficiencia renal es una insuficiencia renal moderada o grave. En otra realización, el comprimido de 4-aminopiridina de liberación sostenida se administra por vía oral a un paciente que no tiene una insuficiencia renal grave. En una realización, el paciente se clasifica como con insuficiencia renal leve cuando el paciente tiene un valor de aclaramiento de creatinina en el intervalo de 51-80 ml/min. En otra realización, el paciente se clasifica como con insuficiencia renal leve cuando el paciente tiene un valor de aclaramiento de creatinina en el intervalo de 60-89 ml/min. En otra realización más, el paciente se clasifica como con insuficiencia renal leve cuando el paciente tiene una tasa de filtración glomerular estimada en el intervalo de 60-89 ml/min/1,73 m². En una realización, el paciente se clasifica como con insuficiencia renal moderada cuando el paciente tiene un valor de aclaramiento de creatinina en el intervalo de 30 a 59 ml/min. En otra realización más, el paciente se clasifica como con insuficiencia renal moderada cuando el paciente tiene una tasa de filtración glomerular estimada en el intervalo de 30-59 ml/min/1,73 m². En una realización, el paciente se clasifica como con insuficiencia renal grave cuando el paciente tiene un valor de aclaramiento de creatinina en el intervalo de 15-29 ml/min. En otra realización más, el paciente se clasifica como con insuficiencia renal grave cuando el paciente tiene una tasa de filtración glomerular estimada en el intervalo de 15-29 ml/min/1,73 m².

En una realización específica, el comprimido de liberación sostenida tal como se describe en la presente memoria se administra por vía oral una vez al día a un paciente adulto o adolescente, en donde el núcleo comprimido del comprimido de liberación sostenida comprende 4-aminopiridina en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg. En una realización específica de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15 mg a

aproximadamente 40 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 15 mg a
aproximadamente 30 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 15 mg a
aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 20 mg a
aproximadamente 35 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 20 mg a
5 aproximadamente 25 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 25 mg a
aproximadamente 35 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 30 mg a
aproximadamente 40 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 35 mg, o aproximadamente 35 mg a
aproximadamente 40 mg. En otra realización específica de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo
comprimido es de aproximadamente 16 mg, aproximadamente 16,2 mg, aproximadamente 16,4 mg,
10 aproximadamente 16,6 mg, aproximadamente 16,8 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 17,2 mg,
aproximadamente 17,6 mg, aproximadamente 17,6 mg, aproximadamente 17,8 mg, aproximadamente 18 mg,
aproximadamente 18,2 mg, aproximadamente 18,4 mg, aproximadamente 18,6 mg, aproximadamente 19 mg,
aproximadamente 19,2 mg, aproximadamente 19,4 mg, aproximadamente 19,6 mg, aproximadamente 19,8 mg,
aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20,2 mg, aproximadamente 20,4 mg, aproximadamente 20,6 mg,
15 aproximadamente 20,8 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 21,2 mg, aproximadamente 21,4 mg,
aproximadamente 21,6 mg, aproximadamente 21,8 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 22,2 mg,
aproximadamente 22,4 mg, aproximadamente 22,6 mg, aproximadamente 22,8 mg, aproximadamente 23 mg,
aproximadamente 23,2 mg, aproximadamente 23,4 mg, aproximadamente 23,6 mg, aproximadamente 23,8 mg,
aproximadamente 24 mg, aproximadamente 24,2 mg, aproximadamente 24,4 mg, aproximadamente 24,6 mg,
20 aproximadamente 24,8 mg o aproximadamente 25 mg. En otra realización de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina
en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 40 mg. En otra
realización de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de
aproximadamente 12 mg a aproximadamente 25 mg. En otra realización de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina
en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 15 mg. En otra
25 realización de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de
aproximadamente 5 mg a aproximadamente 12 mg. En una realización específica de lo anterior, la cantidad de 4-
aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg. En otra realización específica de lo anterior, la
cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 16,5 mg. En otra realización específica
de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 11 mg. En una
30 realización específica, el comprimido de liberación sostenida descrito en la presente memoria se administra por vía
oral una vez al día a un paciente adulto, en donde el núcleo comprimido del comprimido de liberación sostenida
comprende 4-aminopiridina en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 16 mg a aproximadamente 22 mg.
En otra realización específica, el comprimido de liberación sostenida tal como se describe en la presente memoria se
administra por vía oral una vez al día a un paciente adolescente, en donde el núcleo comprimido del comprimido de
35 liberación sostenida comprende 4-aminopiridina en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 12 mg a
aproximadamente 22 mg. En otra realización específica, el comprimido de liberación sostenida tal como se describe
en la presente memoria se administra por vía oral una vez al día a un paciente infantil de entre 6 y 12 años, en donde
el núcleo comprimido del comprimido de liberación sostenida comprende 4-aminopiridina en una cantidad en el
intervalo de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 13 mg.

En una realización específica, el comprimido de liberación sostenida tal como se describe en la presente memoria se
administra por vía oral una vez al día a un paciente pediátrico, en donde el núcleo comprimido del comprimido de
liberación sostenida comprende 4-aminopiridina en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 4 mg a
aproximadamente 13 mg. En una realización específica de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo
45 comprimido está en el intervalo de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 11 mg, de aproximadamente 4 mg a
aproximadamente 9 mg, de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 7 mg, de aproximadamente 5 mg a
aproximadamente 13 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 11 mg, de aproximadamente 5 mg a
aproximadamente 9 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 7 mg, a aproximadamente 13 mg,
aproximadamente 7 mg a aproximadamente 11 mg, aproximadamente 7 mg a aproximadamente 9 mg,
50 aproximadamente 9 mg a aproximadamente 13 mg, aproximadamente 9 mg a aproximadamente 11 mg, o
aproximadamente 11 mg a aproximadamente 13 mg. En otra realización específica de lo anterior, la cantidad de 4-
aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 6 mg, aproximadamente 6,5 mg, aproximadamente
7 mg, aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 8,5 mg, aproximadamente 9 mg,
aproximadamente 9,5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10,5 mg, aproximadamente 11 mg,
55 aproximadamente 11,5 mg o aproximadamente 12 mg. En otra realización específica de lo anterior, la cantidad de 4-
aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 11 mg. En otra realización específica de lo anterior, la
cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 8 mg. En una realización, la dosis
pediátrica es la mitad de la dosis para adultos. Por ejemplo, si la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido
administrada por vía oral una vez al día a un paciente adulto es de aproximadamente 22 mg, la cantidad de 4-
60 aminopiridina en el núcleo comprimido administrada por vía oral a un paciente pediátrico es de aproximadamente
11 mg.

En una realización, el comprimido de liberación sostenida tal como se describe en la presente memoria se administra
por vía oral una vez al día a un paciente con insuficiencia renal, en donde el núcleo comprimido del comprimido de
65 liberación sostenida comprende 4-aminopiridina en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 4 mg a
aproximadamente 20 mg. En una realización específica de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo

comprimido es de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 16 mg, de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 12 mg, de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 18 mg, de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 16 mg, de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 12 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 16 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 12 mg, aproximadamente 12 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 12 mg a aproximadamente 16 mg, aproximadamente 14 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 14 mg a aproximadamente 16 mg, o aproximadamente 16 mg a aproximadamente 20 mg. En una realización específica de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 9 mg. En otra realización específica de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 11 mg a aproximadamente 13 mg. En otra realización específica de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 15 mg. En otra realización específica de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 17 mg. En otra realización específica de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 7 mg, aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 8,5 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 9,5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10,5 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 11,5 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 12,5 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 13,5 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 14,5 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15,5 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 16,5 mg o aproximadamente 17 mg. En una realización específica, el comprimido de liberación sostenida de cualquiera de las realizaciones anteriores se administra por vía oral una vez al día a un paciente con insuficiencia renal leve o moderada.

En una realización, el comprimido de 4-aminopiridina de liberación sostenida tal como se describe en la presente memoria se administra por vía oral una vez al día a un paciente sin insuficiencia renal. En una realización, el paciente se clasifica como que no tiene insuficiencia renal cuando el paciente tiene una tasa de filtración glomerular estimada de ≥ 90 ml/min/1,73 m². En una realización, se clasifica al paciente como que no tiene insuficiencia renal cuando el paciente tiene un valor de aclaramiento de creatinina de ≥ 90 ml/min.

Preferiblemente, un comprimido de 4-aminopiridina de liberación sostenida, tal como se describe en la presente memoria, tras la administración oral a sujetos humanos, no da como resultado una descarga sustancial de la dosis en presencia de alimentos. En una realización, el comprimido de 4-aminopiridina de liberación sostenida, tras la administración oral a sujetos humanos, no produce diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos, tales como el AUC o la C_{máx}, entre las condiciones de alimentación o de ayuno cuando se administra a sujetos humanos alimentados y en ayunas. En una realización, se considera que un sujeto humano que ha consumido una comida rica en grasas y calorías antes de la administración oral (como se describe en Guidance for Industry, Food-Effect Bioavailability and Feed Bioequivalence Studies, Food and Drug Administration, diciembre de 2002) está en estado de alimentación. En una realización, un sujeto humano que observa un ayuno nocturno de al menos 10 h se considera que está en ayunas.

En una realización específica, un comprimido de 4-aminopiridina de liberación sostenida tal como se describe en la presente memoria, tras la administración oral a sujetos humanos en ayunas, proporciona uno o más de los siguientes parámetros farmacocinéticos: a) una media plasmática de 4-aminopiridina C_{máx} en el intervalo de aproximadamente 14,74 ng/ml a aproximadamente 20,66 ng/ml; (b) una mediana de 4-aminopiridina T_{máx} en plasma en el intervalo de aproximadamente 3 h a aproximadamente 14 h; (c) un AUC medio de 4-aminopiridina en plasma de 0-36 en el intervalo de aproximadamente 232 ng·h/ml a aproximadamente 434 ng·h/ml; y (d) un AUC 0-∞ medio de 4-aminopiridina en plasma en el intervalo de aproximadamente 230 ng H/ml a aproximadamente 472 ng·h/ml. En una realización específica de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el comprimido de liberación sostenida es de aproximadamente 22 mg. El AUC 0-36 es el área bajo la curva durante 0 a 36 h. En una realización preferida, el comprimido de liberación sostenida que se caracteriza por los parámetros farmacocinéticos anteriores es un comprimido en donde la 4-aminopiridina está presente solo en el núcleo comprimido (cuyo comprimido puede ser la forma de dosificación oral final de un comprimido que no tiene un recubrimiento de fármaco de liberación inmediata, o puede ser el comprimido que aún no se ha recubierto con el recubrimiento de fármaco en una realización). donde la forma de dosificación oral final tendrá una capa superior de fármaco).

En otra realización específica, un comprimido de 4-aminopiridina de liberación sostenida tal como se describe en la presente memoria, tras la administración oral a sujetos humanos en estado de alimentación, proporciona uno o más de los siguientes parámetros farmacocinéticos: a) una media plasmática de 4-aminopiridina C_{máx} en el intervalo de aproximadamente 13,73 ng/ml a aproximadamente 24,07 ng/ml; (b) una mediana de 4-aminopiridina T_{máx} en plasma en el intervalo de aproximadamente 6 h a aproximadamente 21 h; (c) un AUC medio de 4-aminopiridina en plasma de 0-36 en el intervalo de aproximadamente 216 ng·h/ml a aproximadamente 472 ng·h/ml; y (d) un AUC 0-∞ medio de 4-aminopiridina en plasma en el intervalo de aproximadamente 218 ng H/ml a aproximadamente 490 ng·h/ml. En una realización específica de lo anterior, la cantidad de 4-aminopiridina en el comprimido de liberación sostenida es de aproximadamente 22 mg. En una realización preferida, el comprimido de liberación sostenida que se caracteriza por los parámetros farmacocinéticos anteriores es un comprimido en donde la 4-aminopiridina está presente solo en el núcleo comprimido (dicho comprimido puede ser la forma de dosificación oral final de un comprimido que no tiene un recubrimiento de fármaco de liberación inmediata, o puede ser el comprimido que aún no se ha recubierto con el

recubrimiento de fármaco en una realización en la que la forma de dosificación oral final tendrá un recubrimiento de fármaco).

5.3 Terapia combinada

En ciertas realizaciones, el comprimido de 4-aminopiridina de liberación sostenida tal como se describe en la presente memoria puede administrarse por vía oral en combinación con uno o más medicamentos adicionales. Tal terapia combinada se puede lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. En una realización, la terapia combinada se logra mediante la dosificación separada del comprimido de 4-aminopiridina de liberación sostenida y del otro medicamento.

En otras realizaciones, el otro medicamento es un agente terapéutico eficaz para el tratamiento de la esclerosis múltiple. En realizaciones específicas, el otro medicamento se selecciona de un grupo que consiste en, pero no se limita a, AVONEX (interferón beta-1a), REBIF (interferón beta-1a), BETASERON y EXTAVIA (interferón beta-1b), COPAXONE (acetato de glatirámico), NOVANTRONA (mitoxantrona), TYSABRI (natalizumab), BAGIO (teriflunomida), GILENYA (fingolimod), LEMTRADA (alemtuzumab), PLEGRIDY (peginterferón beta-1a), TECFIDERA (fumarato de dimetilo), ocrelizumab, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, betametasona y dexametasona.

En ciertas realizaciones, el otro medicamento es un agente terapéutico destinado a la profilaxis del accidente cerebrovascular. En realizaciones específicas, el otro medicamento se selecciona del grupo que consiste en, pero no se limita a, agentes anticoagulantes (por ejemplo, aspirina, clopidogrel, etc.) y agentes antihipertensivos.

6 Ejemplos

Ciertas realizaciones proporcionadas en la presente memoria se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

6.1 Ejemplo 1: Preparación de comprimidos de 4-aminopiridina de liberación sostenida

6.1.1 Dispensación, tamizado y mezcla

La 4-aminopiridina (110,0 g), el polímero Kollidon SR (550,0 g), el óxido de polietileno, el NF (Sentry Polyox WSR 303) (330,0 g) y el fosfato de calcio dibásico dihidratado, USP/NF (1188 g) se tamizaron a través de un tamiz manual de 595 µm (30 mallas) en un recipiente con doble recubrimiento con bolsas de polietileno. Los polvos tamizados obtenidos anteriormente se colocaron en una mezcladora en V de 7,57 litros (8 cuartos de galón) y se mezclaron durante 10 minutos. A esta mezcla combinada se añadió estearato de magnesio, hiquel no bovino NF (22,0 g) que se tamizó a través de un tamiz manual de 841 µm (malla 20). La mezcla completa se mezcló durante 5 minutos adicionales y, a continuación, la mezcla se descargó en un recipiente recubierto con dos bolsas de polietileno después de realizar pruebas físicas y de uniformidad del contenido en la mezcla final.

6.1.2 Fabricación de comprimidos

La mezcla completa obtenida anteriormente se introdujo en una tolva de prensa de comprimidos. Se instaló una prensa rotativa para comprimidos (asistida por energía) con un desempolvador de comprimidos y un detector de metales en línea. A continuación, se determinaron los parámetros de configuración del lote para lograr que los comprimidos alcanzaran un peso objetivo de 440 mg (intervalo individual de 407-473 mg).

A continuación, la mezcla se comprimió usando una prensa para comprimidos Compact-19 con el conjunto de herramientas número 138 para obtener el núcleo de los comprimidos deseadas, mientras se verificaban el peso individual de los comprimidos, el peso medio de los comprimidos, la dureza, el grosor, el aspecto y la friabilidad en momentos definidos durante la operación de compresión. El peso de los comprimidos deseados estaba dentro del +/- 7,5 % del peso teórico del comprimido de 440 mg (es decir, entre 407,0 y 473,0 mg).

6.1.3 Recubrimiento y curado

Se pesó agua purificada (686,0 g) en un contenedor de solución adecuado. El agua purificada se mezcló con la dispersión de etilcelulosa tipo B, NF (Surelease E-7-19040, Clear) (1030 g) mientras se agitaba usando una mezcladora superior con un impulsor adecuado. La mezcla se continuó durante al menos 15 minutos con agitación de baja a moderada, asegurándose al mismo tiempo de que no hubiera signos visuales de grumos, espuma, sedimentación, etc. antes del recubrimiento.

Los comprimidos con núcleo preparados en la sección 0 se cargaron en una máquina de recubrimiento de comprimidos LabCoat MX equipada con una bandeja de 15 pulgadas, una bomba peristáltica con tubos nuevos (Maserflex Pt/Si tamaño 14) y una sola pistola pulverizadora. Los comprimidos se precalentaron durante aproximadamente 10 minutos haciendo girar la sartén con el ventilador y el calentador encendidos a 50 °C. Tras ajustar la temperatura de suministro a un objetivo de 60 °C, la capa pelicular preparada anteriormente se aplicó de manera controlada a los comprimidos

con núcleo precalentados en el Labcoat MX hasta obtener un aumento de peso de aproximadamente un 9 % (es decir, 39,6 mg). Los comprimidos recubiertos así formados se sometieron luego a una etapa de curado secándolos a 55 °C durante 1 hora y luego se dejaron enfriar durante al menos 5 minutos hasta una temperatura de escape objetivo de aproximadamente 25-30 °C mientras se movía la sartén. Los comprimidos se descargaron luego en un recipiente adecuado recubierto con dos bolsas de polietileno para proporcionar los comprimidos recubiertos finales.

La tabla 1 proporciona las cantidades y porcentajes en peso de los ingredientes presentes en el comprimido de liberación sostenida preparado usando el método descrito anteriormente.

Tabla 1. Composición de comprimidos de liberación sostenida que contienen 22 mg de 4-aminopiridina y un 9 % de recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido

Ingrediente	% p/p de núcleo comprimido	Cantidad por comprimido (mg)
Núcleo comprimido		
4-aminopiridina	5,0	22,0
KOLLIDON® SR	25,0	110,0
Óxido de polietileno (Sentry Polyox WSR 303)	15,0	66,0
Fosfato cálcico dibásico dihidratado	54,0	237,6
Estearato de magnesio	1,0	4,4
Peso del núcleo comprimido	100	440
Recubrimiento funcional		
Dispersión de etilcelulosa tipo B	9	39,6

Por lo tanto, para el comprimido de liberación sostenida del ejemplo 1, que contiene 22 mg de 4-aminopiridina (es decir, un 5 % p/p del núcleo comprimido) y un 9 % de recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido, la relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la cantidad de 4-aminopiridina es de 1, 8:1; en donde, para calcular dicha relación, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es el porcentaje en peso del recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido (es decir, el 9 %), y la cantidad de 4-aminopiridina es el porcentaje en peso de la 4-aminopiridina en peso del núcleo comprimido (es decir, el 5 %).

De manera similar, para el comprimido de liberación sostenida del Ejemplo 1, que contiene 22 mg de 4-aminopiridina (es decir, el 5 % p/p del núcleo comprimido) y un 9 % de recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido, la relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 0, 4:1; en donde, para calcular dicha relación, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es el porcentaje en peso del recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido (es decir, el 9 %), y la cantidad de 4-aminopiridina es el peso en miligramos de 4-aminopiridina (es decir, 22 mg).

El perfil de disolución del comprimido de liberación sostenida del Ejemplo 1 se muestra en la Figura 1. El perfil de disolución se generó usando las condiciones que se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Parámetros del perfil de disolución

Aparato	USP Tipo II (paletas)
Velocidad de la paleta	50 RPM
Medio de disolución	Tampón de fosfato 50 mM, pH 6.8
Temperatura del medio de disolución	37,0 ± 0,5° C
Perfil de tiempo de muestreo	1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 18 y 24 horas
Volumen del recipiente	900 ml
Longitud de onda UV	262 nm
Celda	1 mm, cuarzo
Plomadas	QLA, 2 S

En cada punto temporal de muestreo, se retiró una alícuota de muestra de 10 ml de cada recipiente y se recogió en un tubo de ensayo. Cada alícuota de muestra se filtró a través de un filtro de jeringa de nailon de 0,45 µm. Los primeros 2 ml del filtrado se desecharon y el filtrado restante se recogió para el análisis UV.

Para probar la descarga de dosis de alcohol, la disolución durante 2 horas se llevó a cabo empleando HCl 0,1 N que contenía un 40 % de alcohol (etanol) como medio de disolución. Los resultados se muestran en la figura 2.

6.2 Ejemplo 2: Comprimidos de liberación sostenida que contienen 22 mg de 4-aminopiridina y están recubiertos para aumentar de peso un 8 %, 9 % y 10 %

Los comprimidos con núcleo (es decir, núcleos comprimidos) que contienen 22 mg de 4-aminopiridina se prepararon usando la formulación descrita en la Tabla 1 y el método descrito en el Ejemplo 1, secciones 0 y 0. Estos comprimidos con núcleo se recubrieron con una capa acuosa de dispersión de etilcelulosa tipo B (Surelease E-7-19040, transparente) hasta un aumento de peso de aproximadamente un 8 % y un 10 %, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Sección 0. En la figura 3 y la tabla 3 se muestra una comparación de los perfiles de disolución (generados usando los parámetros mostrados en la tabla 2) de los comprimidos de liberación sostenida que contienen 22 mg de 4-aminopiridina, recubiertos con un recubrimiento acuoso de dispersión de etilcelulosa tipo B, hasta un aumento de peso de aproximadamente el 8 % (ejemplo 2), el 9 % (comprimidos generados según el ejemplo 1) y el 10 % (ejemplo 2).

Tabla 3. Perfiles de disolución de comprimidos de liberación sostenida que contienen 22 mg de 4-aminopiridina, recubiertos con un aumento de peso del 8 %, 9 % y 10 %

	% 4AP liberado										
% de recubrimiento	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	14 h	18 h	24 h
8 %	0	2	9	21	37	52	64	74	82	90	99
9 %	0	2	8	21	36	50	62	72	80	90	97
10 %	0	2	8	20	35	48	60	71	78	88	97

6.3 Ejemplo 3: Preparación de comprimidos de liberación sostenida que contienen 16,5 mg de 4-aminopiridina

Los comprimidos de liberación sostenida que contenían 16,5 mg de 4-aminopiridina se prepararon usando el método descrito en el Ejemplo 1, excepto usando las cantidades y porcentajes en peso de los ingredientes que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Composición de comprimidos de liberación sostenida que contienen 16,5 mg de 4-aminopiridina y un 6 % de recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido

Ingrediente	% p/p de núcleo comprimido	Cantidad por comprimido (mg)
Núcleo comprimido		
4-aminopiridina	3,75	16,5
KOLLIDON® SR	25,0	110,0
Óxido de polietileno (Sentry Polyox WSR 303)	15,0	66,0
Fosfato cálcico dibásico dihidratado	55,25	243,1
Estearato de magnesio	1,0	4,4
Peso del núcleo comprimido	100	440
Recubrimiento funcional		
Dispersión de etilcelulosa tipo B	6	26,4

Por lo tanto, para el comprimido de liberación sostenida que contiene 16,5 mg de 4-aminopiridina (es decir, el 3,75 % p/p del núcleo comprimido) y un 6 % de recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido, la relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la cantidad de 4-aminopiridina es de 1, 6:1; en donde, para calcular dicha relación, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es el porcentaje en peso del recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido (es decir, el 6 %), y la cantidad de 4-aminopiridina es el porcentaje en peso de la 4-aminopiridina en peso del núcleo comprimido (es decir, el 3,75 %).

De manera similar, para el comprimido de liberación sostenida que contiene 16,5 mg de 4-aminopiridina (es decir, el 3,75 % p/p del núcleo comprimido) y un 6 % de recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido, la relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 0, 35:1; en donde, para calcular dicha relación, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es el porcentaje en peso del recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido (es decir, el 6 %), y la cantidad de 4-aminopiridina es el peso en miligramos de 4-aminopiridina (es decir, 16,5 mg).

Además, los comprimidos con núcleo preparados usando la formulación descrita en la Tabla 4 se recubrieron con una capa acuosa de dispersión de etilcelulosa tipo B (Surelease E-7-19040, transparente) hasta un aumento de peso de aproximadamente un 5 % y un 7 %. En la Figura 4 y la Tabla 5 se muestra una comparación de los perfiles de disolución (generados usando los parámetros mostrados en la Tabla 2) de los comprimidos de liberación sostenida que contienen 16,5 mg de 4-aminopiridina, recubiertos con una capa acuosa de dispersión de etilcelulosa tipo B con un aumento de peso de aproximadamente el 5 %, 6 % y 7 %.

Tabla 5. Perfiles de disolución de comprimidos de liberación sostenida que contienen 16,5 mg de 4-aminopiridina, recubiertos con un aumento de peso del 5 %, 6 % y 7 %

% de recubrimiento	% 4AP liberado										
	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	14 h	18 h	24 h
5 %	0	6	16	35	51	63	73	81	87	94	98
6 %	0	5	14	30	46	59	69	77	84	91	96
7 %	0	3	10	24	40	53	64	74	81	89	98

6.4 Ejemplo 4: Preparación de comprimidos de liberación sostenida que contienen 22 mg de 4-aminopiridina y recubiertos hasta un aumento de peso del 5 %

6.4.1 Dispensación, tamizado y mezcla

La 4-aminopiridina (5000,0 g), el polímero Kollidon SR (25000,0 g), el óxido de polietileno, el NF (Sentry Polyox WSR 303) (1500,0 g) y el fosfato de calcio dibásico dihidratado, USP/NF (54000,0 g) se tamizaron a través de un tamiz manual de 595 µm (30 mallas) en un recipiente con doble recubrimiento con bolsas de polietileno. Los polvos tamizados obtenidos anteriormente se colocaron en una bolsa de 0,24 m³ (8,5 pies cúbicos) y se mezclaron durante 5 minutos. A esta mezcla combinada se añadió estearato de magnesio, NF Non-Bovine Hyqual (1000,0 g) que se tamizó a través de un tamiz manual de 841 µm (malla 20). La mezcla completa se mezcló durante 19 minutos adicionales y, a continuación, la mezcla se descargó en un recipiente recubierto con dos bolsas de polietileno después de realizar pruebas físicas y de uniformidad de la mezcla en la mezcla final.

6.4.2 Fabricación de comprimidos

La mezcla completa obtenida anteriormente se introdujo en una tolva de prensa de comprimidos. Se instaló una prensa rotativa única para comprimidos (asistida por energía) con un desempolvador de comprimidos y un detector de metales en línea. A continuación, se determinaron los parámetros de configuración del lote para lograr que los comprimidos alcanzaran un peso objetivo de 440 mg (intervalo individual de 407-473 mg).

A continuación, la mezcla se comprimió usando una prensa para comprimidos Fette 1200i con el juego de herramientas número 138 para obtener los comprimidos centrales deseadas, mientras se comprometían el peso individual de los comprimidos, el peso medio de los comprimidos, la dureza, el grosor, el aspecto y la friabilidad en momentos definidos durante la operación de compresión. El peso de los comprimidos deseados estaba dentro del +/- 7,5 % del peso teórico del comprimido de 440 mg (es decir, entre 407,0 y 473,0 mg).

6.4.3 Recubrimiento y curado

Se pesó agua purificada (31200,0 g) en un contenedor de solución adecuado. El agua purificada se mezcló con la dispersión de etilcelulosa tipo B, NF (Surelease E-7-19040, Clear) (46800 g) mientras se agitaba usando una mezcladora superior con un impulsor adecuado. La mezcla se continuó durante al menos 15 minutos con agitación de baja a moderada, asegurándose al mismo tiempo de que no hubiera signos visuales de grumos, espuma, sedimentación, etc. antes del recubrimiento.

Los comprimidos con núcleo preparados en la sección anterior se cargaron en una máquina de recubrimiento para comprimidos O'Hara fastcoat48 equipada con una bandeja de 48 pulgadas, una bomba peristáltica con un tubo nuevo (Maserflex Pt/Si tamaño 35) y 4 pistolas pulverizadoras. Los comprimidos se precalentaron durante aproximadamente 10 minutos haciendo girar la sartén con el ventilador y el calentador encendidos a 50 °C. Tras ajustar la temperatura de suministro a un objetivo de 65 °C, la capa pelicular preparada anteriormente se aplicó de manera controlada a los comprimidos con núcleo precalentados en el dispositivo de recubrimiento de comprimidos O'Hara fastcoat48 hasta obtener un aumento de peso de aproximadamente el 5 % (es decir, 22,0 mg). Los comprimidos recubiertos así formados se sometieron luego a una etapa de curado secándolos a 55 °C durante 1 hora y luego se dejaron enfriar durante al menos 5 minutos hasta una temperatura de escape objetivo de aproximadamente 25-30 °C mientras se movía la sartén. Los comprimidos se descargaron luego en un recipiente adecuado recubierto con dos bolsas de polietileno para proporcionar los comprimidos recubiertos finales.

La tabla 6 proporciona las cantidades y porcentajes en peso de los ingredientes presentes en el comprimido de liberación sostenida preparado usando el método descrito anteriormente:

- 5 Tabla 6. Composición de comprimidos de liberación sostenida que contienen 22 mg de 4-aminopiridina y un 5 % de recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido

Ingrediente	% p/p de núcleo comprimido	Cantidad por comprimido (mg)
Núcleo comprimido		
4-aminopiridina	5,0	22,0
KOLLIDON® SR	25,0	110,0
Óxido de polietileno (Sentry Polyox WSR 303)	15,0	66,0
Fosfato cálcico dibásico dihidratado	54,0	237,6
Estearato de magnesio	1,0	4,4
Peso del núcleo comprimido	100	440
Recubrimiento funcional		
Dispersión de etilcelulosa tipo B	5	22,0

- 25 El perfil de disolución (generado usando las condiciones mostradas en la Tabla 2) del comprimido de liberación sostenida del Ejemplo 4 se muestra en la Figura 5.

6.5 Ejemplo 5: Estudios farmacocinéticos

- 30 Se llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética del prototipo de comprimido de liberación sostenida de 22 mg de 4-aminopiridina preparado como se describe en el ejemplo 1, tras la administración oral de una dosis única en sujetos humanos sanos. En el estudio, los sujetos cumplieron un ayuno nocturno de al menos 10 horas antes de la administración de la dosis. A la mañana siguiente, se administró una dosis única por vía oral con 240 ml de agua. La dosis se administró con el estómago vacío, en ayunas (N = 20) y después de una comida estándar con alto contenido de grasas (*consulte la Guía para la industria: Estudios de biodisponibilidad de los efectos alimentarios y bioequivalencia de la alimentación, Administración de Alimentos y Medicamentos, Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER), diciembre de 2002*) en estado alimentado (N = 20).

- 40 En la tabla 7 se presenta un resumen de los parámetros farmacocinéticos de la dalfampridina tras la administración oral del prototipo de comprimido de 22 mg del ejemplo 1 en sujetos humanos sanos alimentados (N = 20) y en ayunas (N = 20). Los valores medios de C_{\max} y AUC fueron comparables tras la administración tanto en estado de alimentación como en ayunas.

- 45 Tras la administración de la formulación prototipo en estado de alimentación, la absorción se retrasó ligeramente con respecto a la del estado de ayuno, con una mediana de t_{\max} de 12,0 y 7,50 horas, respectivamente. No hubo otras diferencias notables en la farmacocinética de la formulación prototipo cuando se administró en estado de alimentación frente a cuando se administró en ayunas.

- 50 Tabla 7. Resumen de los parámetros farmacocinéticos de la dalfampridina tras la administración de una dosis oral única del comprimido de liberación sostenida de 22 mg de 4-aminopiridina del ejemplo 1 en sujetos humanos sanos en estado de alimentación o en ayunas

	Prototipo - Sin ayuno	Prototipo - En ayuno
Parámetro farmacocinético (unidades)	Media aritmética \pm SD (N = 20)	Media aritmética \pm SD (N = 20)
C_{\max} (ng/ml)	18,9 \pm 5,17	17,7 \pm 2,96
$AUC_{0-\text{último}}$ (ng \cdot h/ml)	342 \pm 131	330 \pm 104
AUC_{0-36} (ng \cdot h/ml)	344 \pm 128	333 \pm 101
$AUC_{0-\infty}$ (ng \cdot h/ml)	354 \pm 136	351 \pm 121
t_{\max} (h) ^a	12,0 [6,0, 21,0]	7,50 [3,0, 14,0]
t_{desfase} (h) ^a	1,0 [0, 2,0]	0,50 [0, 1,0]
λ_z (1/h) ^b	0,176 \pm 0,0331	0,172 \pm 0,0551

	Prototipo - Sin ayuno	Prototipo - En ayuno
$t_{1/2}$ (h)	$4,1 \pm 0,87$	$4.7 \pm 2,30$
5	^a Media [mín, máx] registrada para $t_{máx}$ y $t_{desfase}$; El $t_{desfase}$ se define como el tiempo anterior a la primera concentración plasmática medible (distinta de cero) ^b λ_z se define como la constante de velocidad de eliminación aparente	

Las concentraciones plasmáticas medias a lo largo del tiempo se muestran en la figura 6, lo que demuestra que se alcanzan niveles plasmáticos sostenidos durante un período de 24 horas con una sola dosis. Estos niveles plasmáticos sostenidos demuestran la viabilidad de la dosificación una vez al día.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de liberación sostenida que comprende:

(a) un núcleo comprimido, comprendiendo dicho núcleo comprimido (i) 4-aminopiridina, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular entre aproximadamente 4.000.000 y 8.000.000, en donde la cantidad de óxido de polietileno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p del núcleo comprimido, y una mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, en donde la cantidad de la mezcla comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido están en el intervalo de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p del núcleo comprimido; y
(b) una cantidad de una capa de etilcelulosa que rodea dicho núcleo comprimido, estando dicha cantidad de la capa de etilcelulosa en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido.

2. El comprimido de liberación sostenida de la reivindicación 1, en donde dicha mezcla comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; o

dicha mezcla comprende un 70-90 % de acetato de polivinilo y un 15-20 % de polivinilpirrolidona; y/o
dicha mezcla comprende además un surfactante.

3. El comprimido de liberación sostenida de la reivindicación 1 o 2, en donde dicha mezcla comprende además sílice y un surfactante.

4. El comprimido de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice; y/o

en donde el núcleo comprimido comprende además un relleno y un lubricante; y/o
en donde el núcleo comprimido comprende además un relleno y un lubricante y el relleno es fosfato de calcio dibásico dihidratado, y el lubricante es estearato de magnesio; y/o
en donde el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000.

5. Un comprimido de liberación sostenida según la reivindicación 1, cuya mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, y el núcleo comprimido comprende además fosfato de calcio dibásico dihidratado y estearato de magnesio; y en donde la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido; y/o

en donde la cantidad de la capa de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 9 % p/p del núcleo comprimido.

6. El comprimido de liberación sostenida de la reivindicación 1, en donde la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p del núcleo comprimido; opcionalmente, en donde la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido y la cantidad de la capa de etilcelulosa que rodea el núcleo comprimido es de aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido.

7. El comprimido de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 25 mg; o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg; o aproximadamente 22 mg; o aproximadamente 16,5 mg; o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 12 mg.

8. El comprimido de liberación sostenida según la reivindicación 1, en donde:

(A) la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado está en el intervalo de aproximadamente el 50 % p/p a aproximadamente el 60 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de

magnesio está en el intervalo de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,3 % p/p del núcleo comprimido; o

(B) la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido; el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad de óxido de polietileno es de aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado es aproximadamente el 54 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio es aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido; y la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 9 % p/p del núcleo comprimido; opcionalmente, la cantidad de 4-aminopiridina es de aproximadamente 22 mg; o

(C) la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado está en el intervalo de aproximadamente el 50 % p/p a aproximadamente el 60 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio está en el intervalo de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,3 % p/p del núcleo comprimido; y dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa está en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p del núcleo comprimido; o

(D) la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido; el óxido de polietileno con un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad de óxido de polietileno es de aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido; dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es aproximadamente el 25 % p/p del núcleo comprimido; el núcleo comprimido comprende además (a) fosfato cálcico dibásico dihidratado, en donde la cantidad de fosfato cálcico dibásico dihidratado es aproximadamente el 55 % p/p del núcleo comprimido, y (b) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio es aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido; y dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido; opcionalmente, la cantidad de 4-aminopiridina es de aproximadamente 16,5 mg.

9. El comprimido de liberación sostenida de la reivindicación 1, en donde la relación entre la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa y la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente 0, 5:1 a aproximadamente 3:1 o de aproximadamente 0, 1:1 a aproximadamente 0, 7:1; en donde, para calcular dicha relación, la cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es el porcentaje en peso del recubrimiento de etilcelulosa en peso del núcleo comprimido, y la cantidad de 4-aminopiridina es el porcentaje en peso de 4-aminopiridina en peso del núcleo comprimido.

10. El comprimido de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el comprimido de liberación sostenida es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa de curado comprende calentar el núcleo comprimido recubierto a una temperatura superior a 23 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos; opcionalmente, dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 40 - 70 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora; o a una temperatura comprendida entre 50-60 °C durante un período de al menos 1 hora.

11. El comprimido de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el comprimido de liberación sostenida no comprende además una capa superior de fármaco de liberación inmediata que contenga 4-aminopiridina;

en donde la liberación de la 4-aminopiridina, tras someter el comprimido a un ensayo de disolución in vitro empleando tampón de fosfato 50 mM, pH 6,8 como medio de disolución, es la siguiente: dentro de las 2 primeras horas después del inicio del ensayo, se libera como máximo el 30 % p/p o el 20 % p/p de la cantidad total de 4-aminopiridina contenida en el comprimido de liberación sostenida; y/o

en donde la liberación de la 4-aminopiridina, tras someter el comprimido a un ensayo de disolución in vitro empleando tampón de fosfato 50 mM, pH 6,8 como medio de disolución, es la siguiente: en las primeras 2 horas después del inicio del ensayo se libera como máximo el 30 % p/p o el 20 % p/p de la cantidad total de 4-aminopiridina contenida en el comprimido de liberación sostenida y en

las primeras 24 horas después del inicio del ensayo se libera al menos el 80 % p/p de la cantidad total de 4-aminopiridina contenida en el comprimido de liberación sostenida.

12. El comprimido de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el comprimido de liberación sostenida comprende además una capa superior de fármaco de liberación inmediata que contiene 4-aminopiridina.

13. Un método para fabricar un comprimido de liberación sostenida que comprende 4-aminopiridina, método que comprende:

(a) formar un núcleo comprimido que comprende (i) 4-aminopiridina, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular entre aproximadamente 4.000.000 y 8.000.000, en donde la cantidad del óxido de polietileno en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p w del núcleo comprimido, (iii) una mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, en donde la cantidad de la mezcla comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p del núcleo comprimido, (iv) fosfato de calcio dibásico dihidratado y (v) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio en el núcleo comprimido está en el intervalo de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,3 % p/p del núcleo comprimido;

(b) recubrir el núcleo comprimido con una cantidad de etilcelulosa para formar un núcleo comprimido recubierto, estando dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa en el intervalo de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del núcleo comprimido; y

(c) curar el núcleo comprimido recubierto exponiéndolo a una temperatura en el intervalo de 40-70 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora.

14. El método de la reivindicación 13, en donde la formación del núcleo comprimido comprende:

(a) mezclar la 4-aminopiridina, el óxido de polietileno, la mezcla que comprende acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona y el fosfato de calcio dibásico dihidratado para formar una mezcla combinada; b) añadir estearato de magnesio a la mezcla combinada para formar una nueva mezcla; y (c) comprimir la nueva mezcla para formar un núcleo comprimido.

15. El método de la reivindicación 13 o 14, en donde dicha mezcla consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice; y/o

en donde el óxido de polietileno tiene un peso molecular de 7.000.000; y/o en donde el recubrimiento comprende aplicar una dispersión acuosa de etilcelulosa al núcleo comprimido.

16. El método de la reivindicación 13, cuyo método comprende:

(a) formar un núcleo comprimido que comprende (i) 4-aminopiridina, (ii) un óxido de polietileno con un peso molecular de 7.000.000, en donde la cantidad del óxido de polietileno es aproximadamente el 15 % p/p del núcleo comprimido, (iii) una mezcla que consiste en aproximadamente el 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente el 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente el 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente el 0,2 % de sílice, en donde la cantidad de la mezcla es de aproximadamente 25 % p/p del núcleo comprimido; (iv) fosfato cálcico dibásico dihidratado; y (v) estearato de magnesio, en donde la cantidad de estearato de magnesio es de aproximadamente el 1 % p/p del núcleo comprimido;

(b) recubrir el núcleo comprimido con una cantidad de etilcelulosa para formar un núcleo comprimido recubierto; y

(c) curar el núcleo comprimido recubierto exponiéndolo a una temperatura comprendida entre 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora; en donde o bien:

(A) la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido, la cantidad de fosfato de calcio dibásico dihidratado es de aproximadamente el 54 % p/p del núcleo comprimido y dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 9 % p/p del núcleo comprimido; opcionalmente, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 22 mg; O

(B)la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p del núcleo comprimido, la cantidad de fosfato de calcio dibásico dihidratado es de aproximadamente el 55 % p/p del núcleo comprimido; y dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa es de aproximadamente el 6 % p/p del núcleo comprimido; opcionalmente, en donde la cantidad de 4-aminopiridina en el núcleo comprimido es de aproximadamente 16,5 mg.

17. El comprimido de liberación sostenida de la reivindicación 1, en donde

dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa está en el intervalo de aproximadamente el 8 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p del comprimido, y en donde dicho comprimido es el producto de un proceso que comprende una etapa de curado después de recubrir el núcleo comprimido con etilcelulosa, y en donde dicha etapa de curado comprende calentar el núcleo comprimido recubierto a una temperatura superior a 23 °C durante un período de tiempo de al menos 15 minutos.

18. El comprimido de liberación sostenida de la reivindicación 17:

en donde dicho núcleo comprimido comprende: (a) una mezcla que consiste en aproximadamente un 80 % de acetato de polivinilo, aproximadamente un 19 % de polivinilpirrolidona, aproximadamente un 0,8 % de laurilsulfato de sodio y aproximadamente un 0,2 % de sílice, (b) fosfato de calcio dibásico dihidratado y (c) estearato de magnesio; y en donde dicha etapa de curado comprende exponer el núcleo comprimido recubierto a una temperatura en el intervalo de 50-60 °C durante un período de tiempo de al menos 1 hora, y en donde la cantidad de 4-aminopiridina está en el intervalo de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p del comprimido de liberación sostenida.

19. Un comprimido de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, 17 y 18 para su uso en un método de tratamiento de un trastorno neurológico en un paciente que comprende administrar por vía oral al paciente, por ejemplo, un paciente humano, una vez al día el comprimido de liberación sostenida.

20. El comprimido de liberación sostenida para su uso de la reivindicación 19, en donde el trastorno neurológico es la esclerosis múltiple; o una discapacidad para caminar asociada con la esclerosis múltiple; o un deterioro neurocognitivo o neuropsiquiátrico asociado con la esclerosis múltiple; o accidente cerebrovascular; o un deterioro sensoriomotor asociado con un accidente cerebrovascular; o una discapacidad para caminar asociada con un derrame cerebral.

21. El método de la reivindicación 13, en donde dicha cantidad del recubrimiento de etilcelulosa está en el intervalo de aproximadamente el 8 % a aproximadamente el 10 % p/p del comprimido de liberación sostenida.

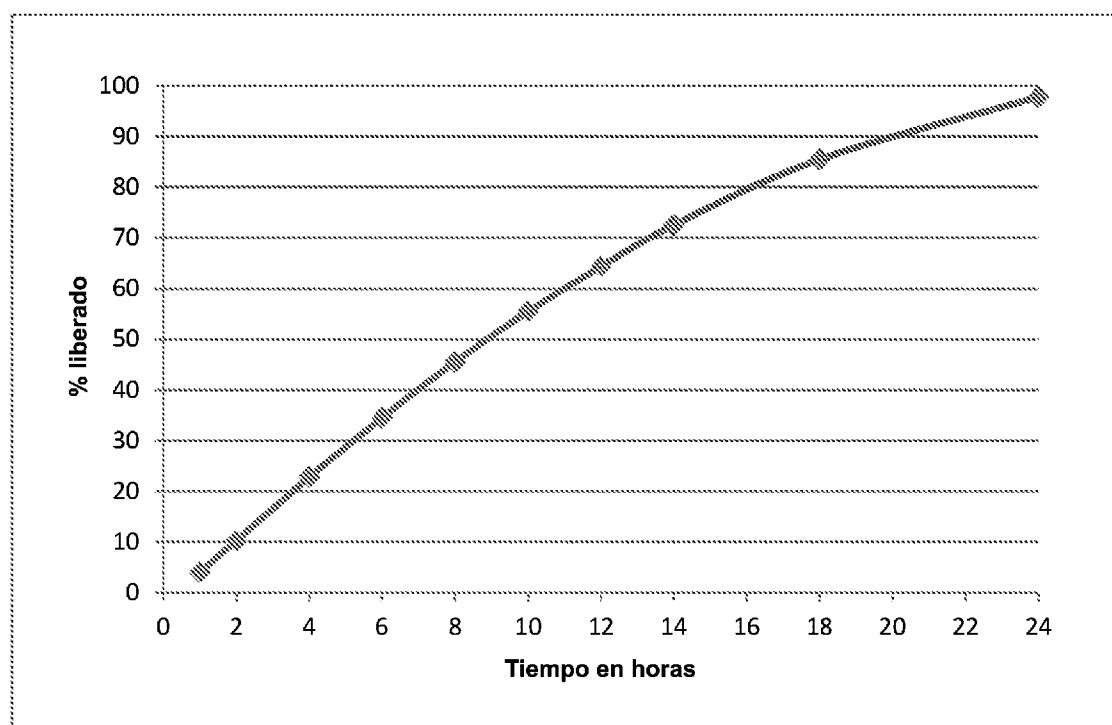


Figura 1

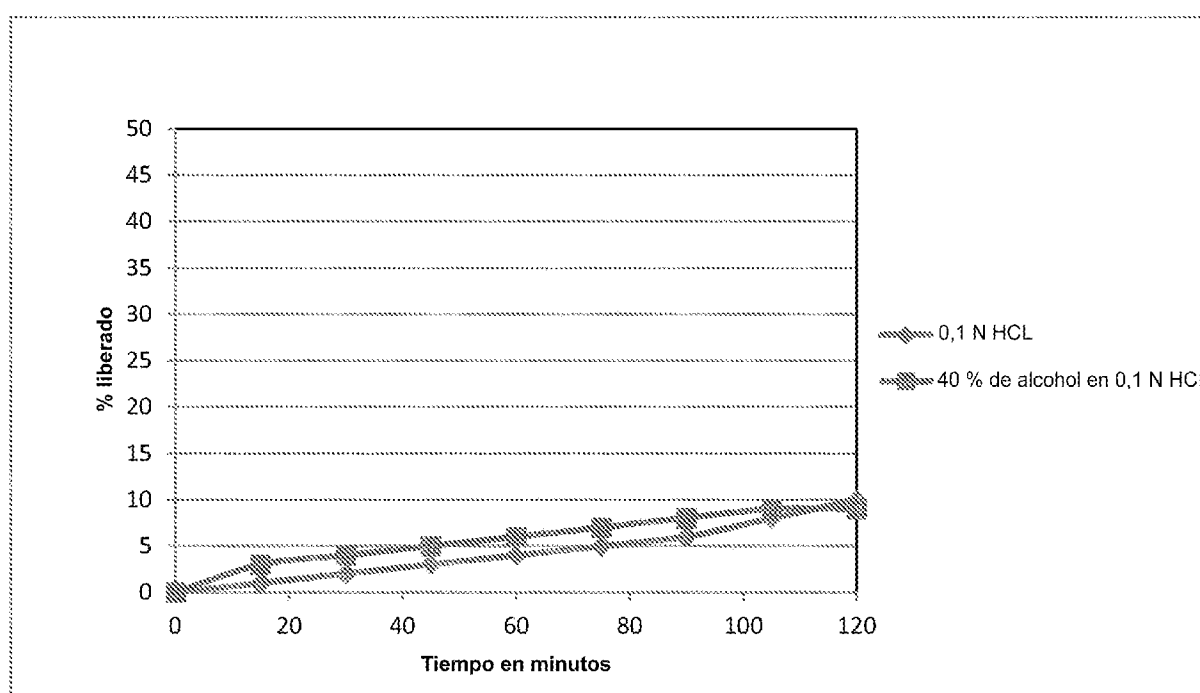


Figura 2

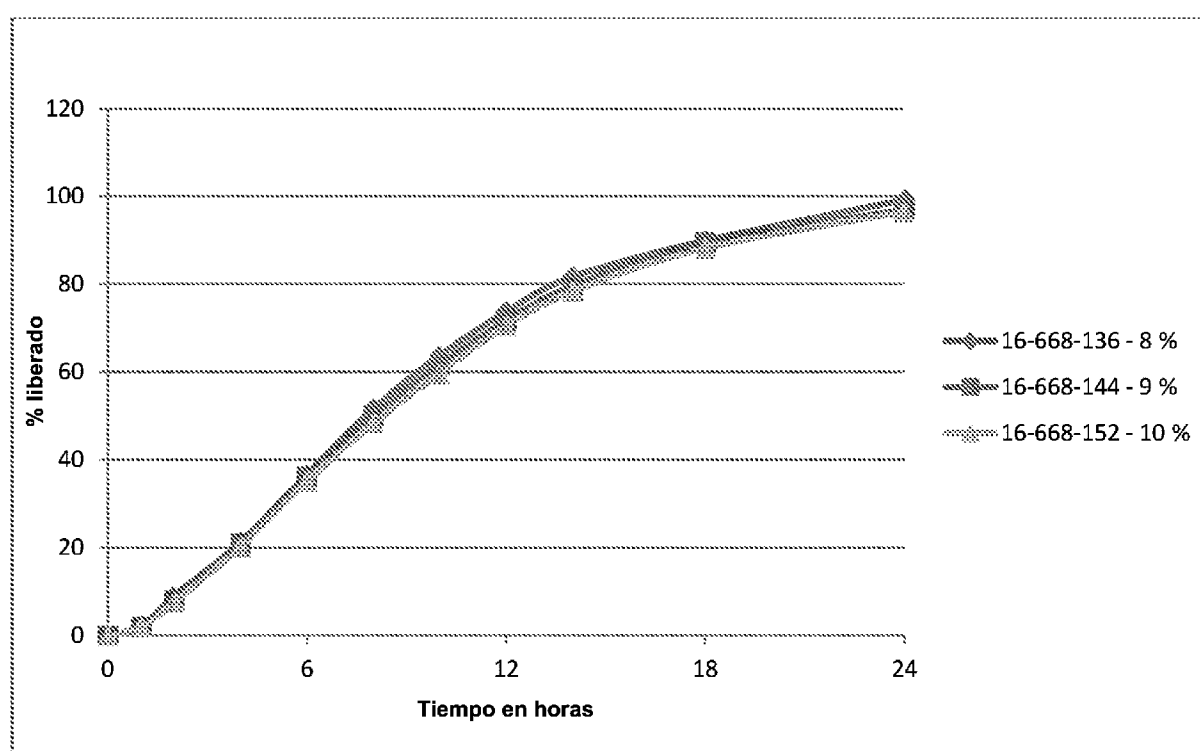


Figura 3

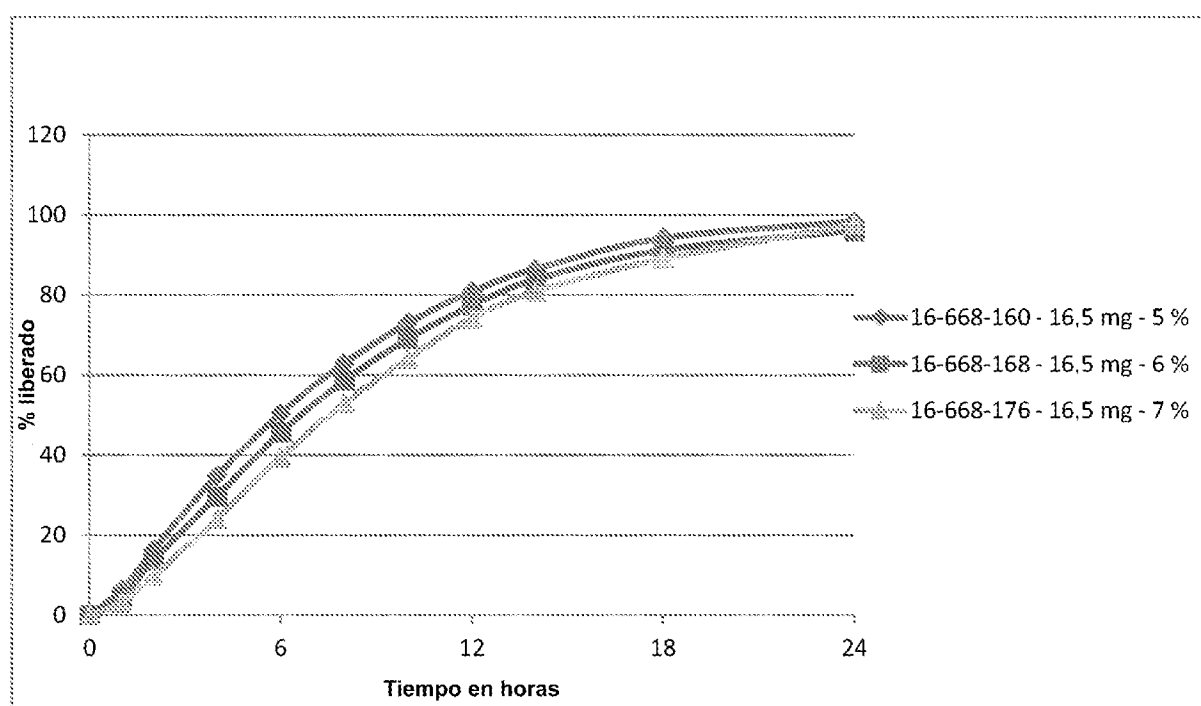


Figura 4

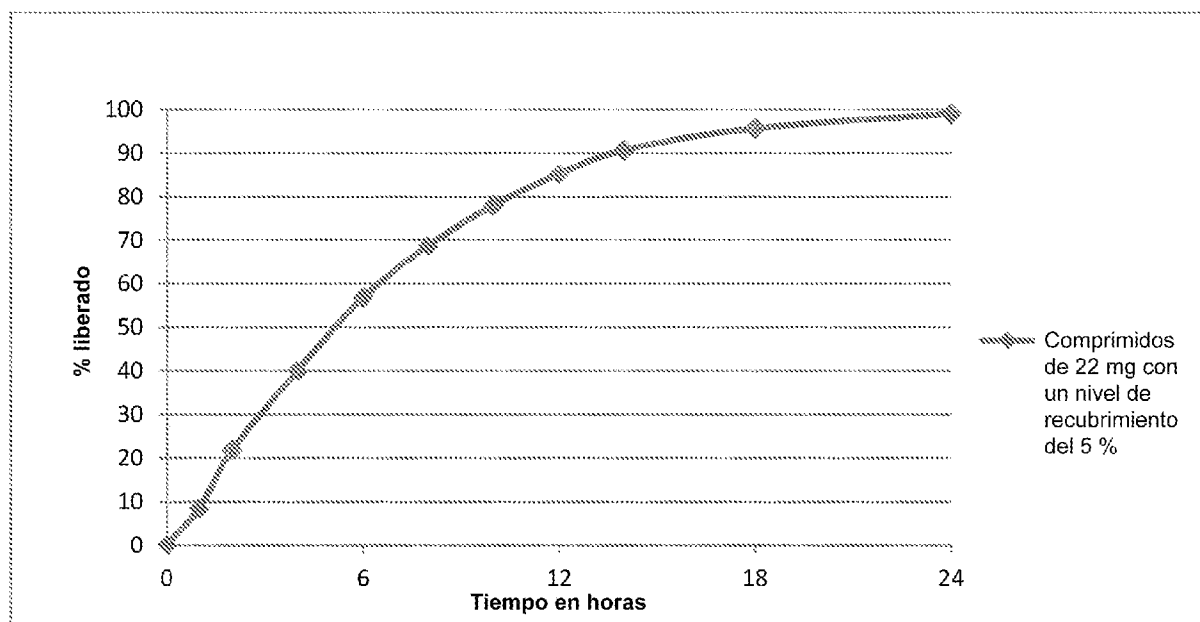


Figura 5

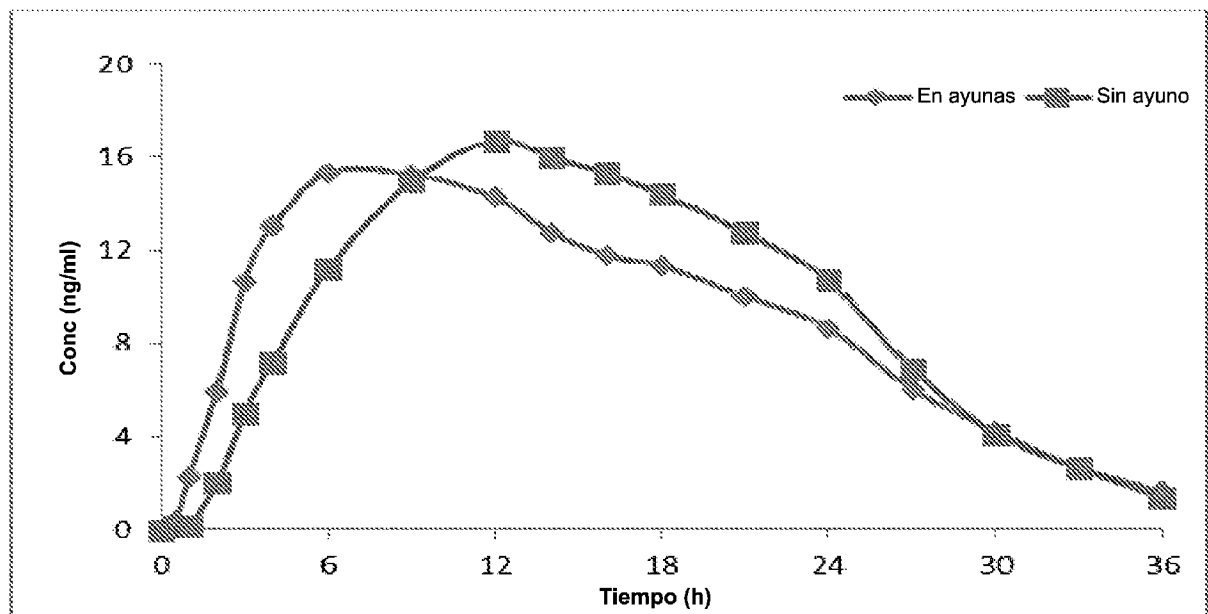


Figura 6