



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 581**

51 Int. Cl.:
A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04810445 .9**

96 Fecha de presentación : **05.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1684715**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

54 Título: **Composiciones que comprenden neramexano.**

30 Prioridad: **05.11.2003 US 517981 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.07.2011

73 Titular/es: **Merz Pharma GmbH & Co. KGaA**
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt, DE

72 Inventor/es: **Dedhiya, Mahendra, G.;**
Mahashabde, Shashank;
Yang, Yan;
Goel, Anshu;
Seiller, Erhard y
Hauptmeier, Bernhard

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 362 581 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 que comprenden neramexano

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se dirige a formulaciones de ciclohexilaminas que tienen propiedades antimicrobianas. En particular, se dirige a formulaciones basadas en agua con cantidades reducidas de conservantes que permiten la administración segura y cómoda y la dosificación flexible y que, en el caso de las formulaciones orales, son fáciles de tragar. Opcionalmente, las composiciones contienen componentes que proporcionan la estabilidad y vida útil requeridas mientras que reducen o evitan la incrustación de la composición alrededor del cierre del recipiente que conduce a pérdidas y dificultad para abrir el recipiente.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Tradicionalmente, las preparaciones farmacéuticas se preparan en forma de comprimido. En poblaciones particulares, tal forma es poco ventajosa. Por ejemplo, algunos pacientes pueden tener dificultades con la habilidad motriz fina requerida para administrar formas orales y otros pueden tener dificultades al tragar una forma de dosificación oral. Otro problema puede ser el de administrar una forma de dosificación oral a pacientes no sumisos y/o combativos. Los productos farmacéuticos también están disponibles en solución líquida para la administración oral. Una formulación líquida tiene dos ventajas principales sobre los comprimidos: permite una dosificación flexible y no requiere el tragado de unidades de dosificación sólidas, que puede ser difícil para muchos pacientes de la tercera edad. Una dosificación flexible, por ejemplo, puede estar recomendada en la fase inicial de la terapia para algunas sustancias, cuando una dosis de partida a menudo es una fracción de la dosis regular. En el caso de los comprimidos, estos tienen que romperse en mitades para la reducción de la dosis, lo que de nuevo puede ser difícil de hacer para los pacientes y puede dar como resultado una dosificación inconstante.

Por otra parte, las formulaciones basadas en agua también están asociadas a ciertas desventajas. Uno de los principales inconvenientes de las composiciones líquidas acuosas de múltiples dosis es su inestabilidad microbiológica. Cuando se extrae una dosis de un recipiente típico, la porción restante de la formulación es vulnerable a la contaminación con organismos microbianos transportados por aire. Después de la contaminación, la formulación es propensa a un crecimiento microbiano sustancial, en particular crecimiento de mohos, pero también crecimiento de levaduras y bacterias. Por esta razón, las formulaciones líquidas o semisólidas de múltiples dosis se estabilizan habitualmente con uno o dos conservantes apropiados. En el caso de líquidos de múltiples dosis, una conservación eficaz es esencial en términos de seguridad y estabilidad del fármaco. Los líquidos orales también pueden formularse sin conservantes, pero en este caso deben mantenerse bajo refrigeración y deben usarse en un corto período de tiempo, habitualmente en unos pocos días. En cualquier caso, si una formulación acuosa se diseña para uso múltiple a lo largo de un período de semanas o incluso meses, debe incorporar un conservante para asegurar la estabilidad microbiológica.

Los conservantes usados en composiciones farmacéuticas se consideran habitualmente seguros ya que exhiben baja toxicidad aguda y crónica. Sin embargo, los conservantes se han asociado con reacciones alérgicas y pseudoalérgicas. Por ejemplo, algunas personas parecen ser particularmente sensibles a miembros de la familia de los parabenos (esto es, ésteres alquílicos de ácido p-hidroxibenzoico), que también son algo irritantes para la piel y las mucosas. Siempre que sea posible, los pacientes con tales sensibilidades deben evitar el contacto con conservantes. Por otra parte, algunos conservantes menos tolerables, tales como ciertos nitritos, se han abandonado totalmente.

Otro problema asociado particularmente con formulaciones acuosas orales es el sabor de la formulación. A fin de enmascarar un sabor amargo, a menudo se añaden edulcorantes. Sin embargo, se sabe que los edulcorantes, tales como azúcar o sorbitol, se cristalizan alrededor del cierre del recipiente lo que hace que se bloquee. Estas sustancias se depositan sobre la abertura de la botella y los pasos de rosca del cierre, secándose subsiguientemente e impidiendo el cierre completo o impidiendo la apertura del recipiente. En un intento de rectificar este problema, se añaden solubilizantes, sin embargo, pueden contribuir al cierre ineficaz debido a la viscosidad de la solución, provocando la fuga durante el transporte o el almacenamiento, particularmente en posiciones invertidas oladeadas.

Claramente, existe una necesidad de formulaciones farmacéuticas basadas en agua mejoradas, incluyendo formulaciones de ciclohexilaminas, que no posean las desventajas de las formulaciones existentes. En particular, hay una necesidad de formulaciones basadas en agua de ciclohexilaminas que sean cómodas, seguras, tolerables y estables.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

5 Se ha descubierto que ciertas ciclohexilaminas exhiben propiedades antimicrobianas y por consiguiente pueden formularse como composiciones farmacéuticas basadas en agua, que están basadas en agua y libres de conservantes, y que por lo tanto son más tolerables para los pacientes, en particular para aquellos pacientes que tienen una sensibilidad a los conservantes.

Específicamente, la invención se dirige al uso de neramexano como un agente antimicrobiano en composiciones basadas en agua libres de conservante como las indicadas en la reivindicación 1 adjunta.

10 Las composiciones en las que se usa la invención pueden comprender neramexano, o una sal farmacéuticamente aceptable tal como mesilato de neramexano.

Las composiciones en las que se usa la invención pueden presentarse convenientemente en recipientes de múltiples dosis con cierres reutilizables para permitir la dosificación y la administración fácil y flexible.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

15 De acuerdo con la presente invención, se usa neramexano en una composición farmacéutica basada en líquido acuoso para la administración de una ciclohexilamina especificada a un sujeto humano o animal, donde la composición incluye un neramexano y está en forma de solución, suspensión o gel.

20 Composiciones representativas en las que se usa la invención pueden ser una ciclohexilamina especificada útil en el tratamiento de enfermedades del SNC, incluyendo, pero no limitado a, el tratamiento de enfermedad de Alzheimer (Patentes de EE. UU. N° 5.061.703 y 5.614.560), enfermedad de Parkinson, demencia por sida (Patente de EE. UU. N° 5.506.231), dolor neuropático (Patente de EE. UU. N° 5.334.618), epilepsia, glaucoma, encefalopatía hepática, esclerosis múltiple, apoplejía, depresión (Patente de EE. UU. N° 6.479.553) y disquinesia tardía (Parsons et ál, 1999), malaria, virus de Borna, hepatitis C (Patentes de EE. UU. N° 6.034.134 y 6.071.966). Patologías adicionales se divulgan en las Patentes de EE. UU. N° 5.614.560 y 6.444.702.

INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO

25 Según se usa en la presente memoria, derivados de ciclohexilamina especificados son 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (neramexano) e isómeros ópticos, diastereoisómeros, enantiómeros, hidratos, sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

El neramexano (1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) se divulga, p. ej., en la Patente de EE. UU. N° 6.034.134.

30 Para más detalles sobre la síntesis, véanse, p. ej., las Patentes de EE. UU. N° 5.061.703 y 6.034.134. Técnicas sintéticas adicionales para los compuestos precedentes pueden encontrarse en las Solicitudes de EE. UU. publicadas N° 2003/0166634 y N° 2004/0034055.

35 De acuerdo con la invención, los derivados de 1-aminociclohexano de fórmula (I) pueden aplicarse como tales o usarse en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales adecuadas del compuesto incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido, tales como las elaboradas con ácido clorhídrico, metilsulfónico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, carbónico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, p-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico y 2-acetoxibenzoico; sales elaboradas con sacarina; sales de metales alcalinos, tales como sales sódicas y potásicas; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales cálcicas y magnésicas; y sales formadas con ligandos orgánicos o inorgánicos, tales como sales de amonio cuaternario. En una realización preferida, la sal es mesilato de neramexano (C₁₁H₂₃N-CH₄O₃S, PM 265,42). En término "sales" también puede incluir sales de adición de ácidos libres o bases libres. Todas estas sales (u otras sales similares) pueden prepararse por medios convencionales. Todas estas sales son aceptables con tal de que sean atóxicas y no interfieran sustancialmente con la actividad farmacológica deseada.

45 La presente invención incluye además todos los enantiómeros, diastereoisómeros, racematos individuales y otros isómeros de neramexano en los que sean posibles tales variaciones estructurales. La invención también incluye todos los polimorfos y solvatos, tales como hidratos y los formados con disolventes orgánicos, de neramexano. Tales isómeros, polimorfos y solvatos pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como mediante cristalización en diferentes disolventes, mediante síntesis regioespecífica y/o enantioselectiva y resolución,

basándose en la divulgación proporcionada en la presente memoria.

5 Las ciclohexilaminas especificadas y así las composiciones en las que se usa la presente invención son útiles para la prevención y/o el tratamiento de un número de enfermedades y dolencias que afectan al sistema nervioso central (SNC), incluyendo demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con sida, dolor neuropático, epilepsia y depresión. Otras enfermedades en las que las composiciones son beneficiosas incluyen glaucoma, encefalopatía hepática, esclerosis múltiple, apoplejía, disquinesia, malaria e infecciones virales tales como hepatitis C. En una realización preferida, las composiciones se usan para el manejo de la enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia.

10 Opcionalmente, la composición en la que se usa la invención puede comprender además otro ingrediente activo que preferiblemente no sea un derivado de ciclohexilamina o aminoadamantano. Según se usa en la presente memoria, un ingrediente activo es un compuesto o mezcla de compuestos farmacéuticamente aceptable útil para la diagnosis, la prevención o el tratamiento de un síntoma, una enfermedad o una dolencia. Los términos "compuesto activo", "ingrediente activo", "fármaco" y "sustancia farmacológica" pueden usarse intercambiamente.

15 En una realización, este otro ingrediente activo es eficaz en el manejo de dolencias o enfermedades relacionados con el SNC. Estos trastornos pueden ser el mismo que el que va a tratarse mediante el derivado de aminoadamantano, tal como enfermedad de Alzheimer u otros tipos de demencia; o puede ser útil para el manejo de otros síntomas y dolencias que están frecuentemente presentes en pacientes que sufren enfermedad de Alzheimer o demencia. Alternativamente, el otro ingrediente activo puede ser adecuado para tratar efectos secundarios comunes de los antagonistas del receptor de NMDA.

20 Por ejemplo, un paciente que sufre enfermedad de Alzheimer también puede tener que ser tratado con un antidepresivo, antipsicótico, agente antiparkinsoniano o sedante. Otras clases de fármacos de las que puede seleccionarse el otro ingrediente activo incluyen inhibidores de acetilcolinesterasa tales como donepezilo, galantamina, rivastigmina o tacrina.

FORMULACIÓN

25 Según se usa en la presente memoria, composiciones farmacéuticas líquidas acuosas incluyen por definición soluciones y dispersiones líquidas, tales como emulsiones, y formas semisólidas tales como suspensiones, cremas, pomadas y geles. Más preferiblemente, la composición de la invención es una solución líquida. Una composición líquida acuosa es una preparación líquida cuyo componente líquido principal es el agua. Opcionalmente, la composición líquida acuosa puede comprender además otros componentes líquidos, tales como disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales otros componentes líquidos son etanol, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol. En una realización preferida, el agua es el único componente líquido de la composición de la invención.

35 Tales composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los ingredientes activos precedentes disueltos en un disolvente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente un agente enmascarante del sabor y opcionalmente un agente antimicrobiano y/o conservante. El componente enmascarante del sabor puede ser un edulcorante. El componente enmascarante del sabor puede comprender además un aromatizante. También puede incluirse un solubilizante para alejar a los ingredientes con tendencia a cristalizarse de ello. Excipientes opcionales adicionales que pueden añadirse incluyen disolventes, aromatizantes, portadores, agentes estabilizantes, aglutinantes, colorantes, antioxidantes y tampones (todos farmacéuticamente aceptables).

40 En una realización, el ingrediente activo es neramexano y sus sales, p. ej., HCl o mesilato. El ingrediente activo está presente en cantidades que varían ampliamente de alrededor de 0,05 a alrededor de 5% p/v, particularmente que varíaN de alrededor de 0,1 a alrededor de 2% p/v basado en el volumen total de la solución. En otra realización, el ingrediente activo está presente en una cantidad de alrededor de 0,2% p/v (2 mg/ml). En otra realización, el ingrediente activo está presente en alrededor de 0,5% p/v (5 mg/ml). En otra realización más, el ingrediente activo está presente en alrededor de 1,0% p/v (10 mg/ml). En otra realización, el ingrediente activo está presente en alrededor de 2,0% p/v (20 mg/ml).

De acuerdo con una de las realizaciones, la composición comprende neramexano, o una sal de neramexano, opcionalmente mesilato de neramexano como un antagonista del receptor de NMDA.

50 Aunque la eficacia antimicrobiana puede diferir algo entre las diversas ciclohexilaminas y sales especificadas, se ha observado que, en general, las concentraciones de menos de alrededor de 1 mg/ml no son tan eficaces para conservar formulaciones acuosas líquidas. Una notable actividad antimicrobiana es típica a una concentración de alrededor de 1-2 mg/ml, y se hace más pronunciada a concentraciones de alrededor de 5 mg/ml.

En una composición en la que se selecciona el mesilato de neramexano como ingrediente activo, la concentración

de fármaco en la composición puede estar en el intervalo de alrededor de 2 mg/ml a alrededor de 100 mg/ml. Una concentración en el intervalo de alrededor de 5 mg/ml a alrededor de 10 mg/ml proporciona tanto una conservación eficaz como una dosificación cómoda.

5 De acuerdo con la invención, las composiciones acuosas que comprenden ciclohexilaminas seleccionadas pueden formularse sin conservantes, y preferiblemente también sin excipientes que tienen actividad antimicrobiana. Sorprendentemente, se ha encontrado que fármacos de ciclohexilamina especificados tales como neramexano exhiben una actividad antimicrobiana significativa a concentraciones que son útiles con propósitos de formulación farmacéutica.

10 En una realización, la composición de la invención está sustancialmente libre de conservantes. En este contexto, sustancialmente libre de conservantes significa que los conservantes no son detectables en la composición, o solo en concentraciones que generalmente se consideran irrelevantes con respecto a cualesquiera efectos de conservación.

15 De acuerdo con la presente invención, los conservantes se definen como excipientes que tienen una actividad antimicrobiana sustancial. Actividad antimicrobiana sustancial significa que la actividad es suficiente para asegurar la calidad microbiológica de un producto a una concentración baja, tal como a concentraciones de 2-3% (p/v) o menos, o a una concentración a la que el conservante es fisiológicamente aceptable en relación con el volumen en el que se administra el producto.

20 Que una composición esté conservada eficazmente puede determinarse con pruebas apropiadas, tales como la prueba para la eficacia conservante (USP <51>), en la que cinco organismos estimulantes se prueban a intervalos de tiempo definidos, dependiendo de la categoría del producto. Efectuada en series apropiadas, tal prueba también puede realizarse a fin de determinar la concentración mínimamente eficaz de un conservante específico para una composición dada, tal como una composición libre de fármaco correspondiente a una composición de acuerdo con la invención.

25 Puesto que la calidad microbiológica de la composición de la invención está asegurada completamente o en parte por el propio compuesto activo, la composición es potencialmente superior a las formulaciones convencionales en términos de tolerabilidad y seguridad.

30 Conservantes representativos en tales preparaciones farmacéuticas pueden incluir metilparabén, etilparabén, propilparabén, ácido benzoico, benzoato sódico, ácido propiónico, propionato sódico, ácido sórbico, sorbato potásico, bronopol, clorbutol, alcohol bencílico, fenol, tiomersal, cetilpiridinio y cloruro de benzalconio, por mencionar solo unos pocos. Las concentraciones y las condiciones a las que los conservantes evitan eficazmente el crecimiento microbiano pueden diferir ampliamente y se conocen en la técnica. Por ejemplo, el metilparabén es típicamente eficaz en una concentración de alrededor de 0,1 a alrededor de 0,2% (p/v), mientras que el propilparabén puede incorporarse en una concentración de solo alrededor de 0,02 a alrededor de 0,03% (p/v) para producir el mismo efecto conservante. El pH del líquido que ha de conservarse también puede representar un papel importante. Por ejemplo, el ácido sórbico, el sorbato potásico, el ácido benzoico y el benzoato sódico son mucho más eficaces a un pH ácido que en ambientes neutros.

40 Otros excipientes que habitualmente no se clasifican como conservantes pueden poseer actividad antimicrobiana a concentraciones algo superiores tales como por encima de 15 o 20% (v/v), por ejemplo de etanol. No obstante, en formulaciones que contienen cantidades sustanciales de cualquiera de estos excipientes, el uso de otros conservantes puede no ser necesario.

En una composición diseñada para la administración oral, se recomienda incorporar uno o más excipientes que mejoran el sabor de la formulación. Esto es particularmente cierto para el mesilato de neramexano. Por ejemplo, puede incorporarse al menos un edulcorante. Por otra parte, pueden añadirse uno o más excipientes seleccionados del grupo de aromas, mejoradores del aroma y agentes enmascarantes del sabor.

45 Los edulcorantes, según se usan en la presente memoria, son compuestos naturales o sintéticos que tienen un sabor dulce y son fisiológicamente aceptables. Ejemplos prominentes de edulcorantes naturales incluyen azúcares comunes y alcoholes sacáricos tales como sacarosa, glucosa, fructosa, maltosa, maltitol, xilitol, lactitol, manitol y sorbitol. Preferiblemente, se usa un alcohol sacárico para mejorar el aroma de la composición de la invención, en particular sorbitol. Un intervalo de concentración útil para el sorbitol u otros azúcares y alcoholes sacáricos es de
50 alrededor de 5% (p/v) a alrededor de 40% (p/v), y más preferiblemente alrededor de 10-30% (p/v).

En otra realización, un edulcorante artificial se incorpora en la composición además de, o en lugar de, un edulcorante natural. Edulcorantes artificiales útiles incluyen sacarina sódica, sacarina, ciclamato sódico, acesulfamo K, neohesperidihidrochalcona y aspartamo, así como cualesquiera otros edulcorantes cuya seguridad en el uso en seres humanos esté establecida. Las concentraciones apropiadas dependen del edulcorante individual que se

seleccione.

5 La composición farmacéutica oral de la invención puede estar a modo de una forma de “sabor enmascarado” o “sabor neutro”. Como ciertas formas del ingrediente activo pueden tener sabor amargo, las soluciones pueden contener cualquier edulcorante y/o agente aromatizante farmacéuticamente aceptable. Los aromatizantes pueden usarse según sea necesario, incluyendo, por ejemplo hierbabuena natural N° 104, cereza artificial N° 10641, uva artificial N° 255, naranja N&A 583K o chicle de uva artificial N° 998. Estos están disponibles comercialmente, p. ej., de Virginia Dare (Brooklyn, NY). En una realización, se añaden aromatizantes en una concentración que varía de alrededor de 0,04 a alrededor de 5% p/v, preferiblemente de alrededor de 0,05 a alrededor de 2,0% p/v, lo más preferiblemente en una cantidad de alrededor de 0,05% p/v, a la formulación final. En otra realización, una concentración de aromatizante de alrededor de 0,5% es la cantidad más preferida. En otra realización, una concentración de aromatizante de alrededor de 1% p/v a la formulación final es la cantidad más preferida.

Los mejoradores del aroma útiles para poner en práctica la invención pueden ser típicamente mejoradores del dulzor, tales como mejorador del aroma N&A o inositol. Por ejemplo, el agente enmascarante del sabor puede seleccionarse del grupo de gomas naturales o sintéticas fisiológicamente aceptables.

15 Para una calidad de producto reproducible y una estabilidad fiable, se prefiere además que la composición se ajuste hasta un pH específico al incorporar uno o más excipientes apropiados seleccionados del grupo que consiste en ácidos, bases y sales ácidas y alcalinas fisiológicamente aceptables. Por ejemplo, la combinación de ácido cítrico y citrato sódico puede usarse para tamponar el pH de la composición a un valor seleccionado en el intervalo de alrededor de pH 5 a alrededor de pH 8. Más preferiblemente, el pH se ajusta hasta un valor de alrededor de pH 5,5 a alrededor de pH 7. Se usan uno o más tampones según sea necesario, pero preferiblemente en cantidades que varían de alrededor de 1 mg/ml a alrededor de 10 mg/ml. Por ejemplo, el ácido cítrico puede estar presente en una cantidad que varía ampliamente de alrededor de 0,1 a alrededor de 0,4% p/v, preferiblemente en una cantidad que varía de alrededor de 0,15 a 0,23% p/v, lo más preferiblemente en una cantidad de alrededor de 0,19% p/v. El citrato sódico puede estar presente en una cantidad que varía ampliamente de alrededor de 0,75 a alrededor de 2% p/v, preferiblemente de alrededor de 0,84 a alrededor de 1,0% p/v, lo más preferiblemente en una cantidad de alrededor de 0,88% p/v.

Excipientes adicionales que se usan habitualmente en formulaciones farmacéuticas pueden incorporarse según puedan parecer apropiados para ajustar la composición a los requerimientos específicos de un posible fármaco particular, o a un uso o una población diana específicos. Ejemplos de excipientes potencialmente adecuados son espesantes tales como gomas solubles, incluyendo carragenina, alginato, xantano y ésteres de celulosa solubles; agentes colorantes; estabilizantes, tales como antioxidantes, o inhibidores de la cristalización, tales como glicerol, propilenglicol o polivinilpirrolidona.

35 La formulación de la presente invención también contiene solubilizantes que sirven para mejorar la solubilidad de los parabenos, el sorbitol y los agentes aromatizantes, y sirven así para reducir o eliminar el bloqueo del cierre. Sin embargo, la cantidad de solubilizante debe ajustarse cuidadosamente para prevenir o reducir la posibilidad de fuga de la composición del recipiente a través del cierre, tal como podría experimentarse a lo largo del transporte o al ladearse durante el almacenamiento o el uso. Solubilizantes apropiados incluyen propilenglicol, polietilenglicol y glicerina. Preferiblemente, se usa glicerina. Las cantidades preferidas usadas serán específicas para cada formulación. Los solubilizantes pueden usarse en cantidades que varían generalmente de alrededor de 1 mg/ml a alrededor de 200 mg/ml. Por ejemplo, el propilenglicol, cuando se usa, está presente en una cantidad que varía ampliamente de alrededor de 1 a alrededor de 4% p/v, preferiblemente de alrededor de 2 a alrededor de 3% p/v, lo más preferiblemente en una cantidad de alrededor de 2,5%. El glicerol, cuando se usa, está presente en una cantidad que varía ampliamente de alrededor de 8 a alrededor de 12% p/v, preferiblemente de alrededor de 9 a alrededor de 11% p/v, lo más preferiblemente en una cantidad de alrededor de 10% p/v. El uso de un solubilizante puede afectar al pH de la solución. En ese caso, el pH debe ajustarse para estar en el intervalo de alrededor de 4 a alrededor de 7, preferiblemente en el intervalo de alrededor de 4,5 a alrededor de 6,5, lo más preferiblemente alrededor de 5,5.

En una realización preferida, el vehículo para la formulación puede ser agua purificada o mezclas de agua y etanol. Preferiblemente, los disolventes se usan en CS. En ciertas realizaciones, la solución oral del mesilato de neramexano está en cuatro concentraciones, 2 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml y 20 mg/ml. Cualquier botella apropiada conocida en la técnica puede usarse para el envasado. Puede usarse cualquier cierre de tapón de rosca adecuado, preferiblemente, un cierre de tapón de rosca resistente a los niños con una junta estratificada activada por calor. Preferiblemente, el envase para las soluciones orales incluye seis configuraciones, botellas de conformación oblonga de PET ámbar de 120 ml, 360 ml y 480 ml con un tapón termosellado resistente a los niños o botellas redondas de vidrio marrón de 20 ml, 50 ml y 100 ml con un cuentagotas y un tapón de cierre.

Además de la alta estabilidad microbiológica de la composición que se ha analizado anteriormente con detalle, otra ventaja de la invención es que la composición puede fabricarse fácilmente y económicamente usando un equipo estándar. Los derivados de ciclohexilamina están disponibles habitualmente en formas salinas que son solubles en

5 agua, tales como mesilato de neramexano. Lo mismo es cierto para muchos otros excipientes preferidos mencionados en la presente memoria, de modo que la composición puede prepararse habitualmente a partir del compuesto activo, los excipientes sólidos y agua purificada simplemente al mezclar los componentes bajo alguna agitación. En la mayoría de los casos, no serán necesarios calentamiento u homogeneización. En otros casos, dependiendo de la selección específica de excipientes, puede estar recomendado algo de calentamiento.

10 En una composición diseñada para uso parenteral, los excipientes, y en particular el agua, deben ser estériles (p. ej. agua para inyección) o tener un bajo nivel de contaminación microbiana (biocarga). El procedimiento de fabricación debe diseñarse, validarse y efectuarse para asegurar el alto nivel de calidad que generalmente se requiera para productos parenterales, y ajustarse a los estándares GMP actuales. Habitualmente, el procedimiento incluirá una etapa de esterilización del producto dentro de su recipiente final. Los estándares y las normas reguladoras relativos a la fabricación de productos estériles son bien conocidos para las personas expertas en esta técnica.

15 De acuerdo con una de las realizaciones, la composición está diseñada para la administración oral. En este caso, la composición se carga preferiblemente en recipientes que contienen una pluralidad de dosis. Los recipientes apropiados contendrán un volumen en el intervalo de alrededor de 5 ml o 5 g a alrededor de 1.000 ml o 1.000 g, y más preferiblemente de alrededor de 10 ml (o g) a alrededor de 500 ml (o g). El volumen se selecciona teniendo en cuenta la concentración de la formulación específica y el período de tiempo durante el cual va a usarse el producto. Por ejemplo, un recipiente puede seleccionarse para alojar la medicación necesaria para varios días, semanas o meses. En una de la realizaciones preferidas, el recipiente se selecciona para contener suficiente medicación para al menos alrededor de 4 semanas. En otra realización, el recipiente se selecciona para contener alrededor de 50 ml (o g), alrededor de 100 ml (o g), alrededor de 200 ml (o g), alrededor de 250 ml (o g) o alrededor de 500 ml (o g).

Los recipientes apropiados pueden ser de vidrio o un material plástico adecuado, tal como polipropileno o polietileno, y habitualmente tendrán un cierre de recipiente que sea reutilizable. Opcionalmente, el sistema de cierre es a prueba de niños.

25 El recipiente puede comprender además medios para medir y/o dispensar dosis definidas de la composición. Un medio de medida convencional es, por ejemplo, un cuentagotas, es decir un tubo de vidrio equipado con una pera de caucho que está integrado en el cierre y se retira cuando se abre el recipiente. Alternativamente, un cuentagotas no retirable puede estar integrado en el cuello de la botella.

30 En otra realización, el sistema de cierre del recipiente comprende una cubeta dosificadora que está provista de marcas que indican la cantidad de líquido que ha de tomarse para las dosis más comunes. Por ejemplo, las marcas pueden variar de alrededor de 0,5 ml a alrededor de 10 ml, y más preferiblemente de alrededor de 1 ml a alrededor de 5 ml, o en su lugar volúmenes que pueden indicar la dosis en gramos de formulación, o en mg de sustancia farmacológica. La cubeta de medida puede ser parte del sistema de cierre del recipiente; o puede proporcionarse como un dispositivo separado dentro del envase secundario en el que se presenta el recipiente.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

35 Una composición líquida acuosa representativa de esta invención incluye una cantidad eficaz de neramexano para proporcionar de alrededor de 1 mg/día a alrededor de 100 mg/día, preferiblemente de alrededor de 5 mg/día a alrededor de 80 mg/día, lo más preferiblemente de alrededor de 10 a alrededor de 60 mg/día. Pueden usarse dosis iniciales menores, finalmente incrementadas hasta al menos alrededor de 10 mg dentro de los intervalos mencionados anteriormente. El fármaco puede administrarse una vez al día, dos veces al día o más a menudo.

40 La solución formulada de la presente invención es preferiblemente una solución líquida apetitosa sin azúcar y sin alcohol, suficientemente estable para el uso a largo plazo.

DEFINICIONES

45 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco es una cantidad eficaz para demostrar una actividad deseada del fármaco. De acuerdo con esta invención, en una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para tratar trastornos del SNC, es decir, demencia o dolor neuropático.

Según se usa en la presente memoria, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a biológicamente o farmacológicamente compatible para uso in vivo, y preferiblemente significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o uno estatal o listado en la Farmacopea de EE. UU. u otras farmacopeas generalmente reconocidas para el uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

50 El término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular según se determina por un experto normal en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medida. Por ejemplo, "alrededor de" puede significar

dentro de 1 o más de 1 desviaciones estándar, por la práctica en la técnica. Alternativamente, "alrededor de" puede significar un intervalo de hasta 20%, preferiblemente hasta 10%, más preferiblemente hasta 5%, y más aún preferiblemente aún hasta 1% de un valor dado. Alternativamente, particularmente con respecto a los sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferiblemente dentro de 5 veces, y más preferiblemente dentro de 2 veces, de un valor. Cuando se describen valores particulares en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a no ser que se indique otra cosa, debe suponerse que el término "alrededor de" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar más la invención. Sin embargo, no debe considerarse que limiten el alcance de la misma.

10 EJEMPLOS

Ejemplo 1 (ejemplo comparativo)

Hidrocloruro de memantina (5,0 g) se disolvió en agua purificada (Farm. Eur., 10 l) para preparar una solución de 0,5 mg/ml. No se añadió conservante. La solución se cargó en botellas de vidrio de 10 ml con cierres de rosca. Las muestras se extrajeron para efectuar la prueba para la eficacia del conservante de acuerdo con la Farm. Eur. La prueba implicaba una estimulación de las muestras con las siguientes especies:

- Escherichia coli (A)
- Pseudomonas aeruginosa (B)
- Staphylococcus aureus (C)
- Candida albicans (D)
- 20 - Aspergillus niger (E)

La contaminación inicial y sus cambios en los 28 d subsiguientes se cuantificaron como unidades formadoras de colonias por ml (UFC/ml) según se muestra en la tabla 1.

Tabla 1 - Resultados de la Prueba Antimicrobiana para Solución de HCl de Memantina (0,5 mg/ml)

Tiempo	A	B	C	D	E
0	270.000	350.006	250.000	260.000	200.000
6 h	600	<100	3.000	40.000	220.000
24 h	300	<100	<100	900	220.000
7 d	0	0	0	0	200.000
14 d	0	0	0	0	160.000
21 d	0	0	0	0	180.000
28 d	0	0	0	0	180.000

25 Los resultados indican que la solución probada no es microbiológicamente estable, ya que no está eficazmente conservada contra la contaminación por mohos.

Ejemplo 2 (ejemplo comparativo)

Se disolvió mesilato de neramexano (5,0 g) en agua purificada (Farm. Eur., 10 l) para preparar una solución de 0,5 mg/ml. No se añadió conservante. La solución se cargó en botellas de vidrio de 10 ml con cierres de rosca. Las muestras se extrajeron y se probaron como se describe en el ejemplo 1. Los resultados de la prueba de estimulación microbiana se dan como UFC/ml en la tabla 2.

Tabla 2 - Resultados de la Prueba Antimicrobiana para Solución de Mesilato de Memantina (0,5 mg/ml)

Tiempo	A	B	C	D	E
0	270.000	350.000-	250.000	260.000	200.000
6 h	1.500	<100	300	55.000	160.000
24 h	<100	0	200	36.000	160.000
7 d	0	0	<100	20.000	180.000
14 d	0	0	0	318.000	180.000
21 d	0	0	0	409.000	180.000
28 d	0	0	0	840.000	200.000

- 5 De nuevo, los resultados indican que la solución de prueba no es microbiológicamente estable. En este caso, no está eficazmente conservada contra la contaminación por levaduras y mohos.

Ejemplo 3 Solución acuosa de HCl de Memantina (no de la invención)

- 10 Soluciones acuosas libres de conservante de hidrocloreuro de memantina con concentraciones de 5 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml y 40 mg/ml se prepararon usando agua purificada (Farm. Eur.). No se añadieron conservantes. Las muestras se extrajeron y se probaron como se describe en el ejemplo 1. Los resultados se muestran como UFC/ml en la tabla 3 (para 5 mg/ml), la tabla 4 (para 10 mg/ml), la tabla 5 (para 20 mg/ml) y la tabla 6 (para 40 mg/ml).

Tabla 3 - Resultados de la Prueba Antimicrobiana para Solución de HCl de Memantina (5 mg/ml)

Tiempo	A	B	C	D	E
0	270.000	350.000	250.000	260.000	200.000
6 h	400	0	0	<100	1.200
24 h	0	0	0	0	200
7 d	0	0	0	0	0
14 d	0	0	0	0	0
21 d	0	0	0	0	0
28 d	0	0	0	0	0

Tabla 4 - Resultados de la Prueba Antimicrobiana para Solución de HCl de Memantina (10 mg/ml)

Tiempo	A	B	C	D	E
0	270.000	260.000	210.000	280.000	240.000
14 d	0	0	0	0	1.500
28 d	0	0	0	0	<100

5

Tabla 5 - Resultados de la Prueba Antimicrobiana para Solución de HCl de Memantina (20 mg/ml)

Tiempo	A	B	C	D	E
0	270.000	260.000	210.000	280.000	240.000
6 h	0	0	0	<100	64.000
24 h	0	0	0	0	20.000
7 d	0	0	0	0	1.200
14 d	0	0	0	0	200
21 d	0	0	0	0	100
28 d	0	0	0	0	0

Tabla 6 - Resultados de la Prueba Antimicrobiana para Solución de HCl de Memantina (40 mg/ml)

Tiempo	A	B	C	D	E
0	270.000	260.000	210.000	280.000	240.000
6 h	0	0	0	0	20.000
24 h	0	0	0	0	1.400
7 d	0	0	0	0	200
14 d	0	0	0	0	100
21 d	0	0	0	0	0
28 d	0	0	0	0	0

10 Los resultados demuestran que todas las soluciones probadas eran microbiológicamente estables y conservaban eficazmente contra la contaminación microbiana.

Ejemplo 4 Solución acuosa de mesilato de neramexano

5 Soluciones acuosas libres de conservante de mesilato de neramexano con concentraciones de 5 mg/ml, 10 mg/ml, 50 mg/ml y 250 mg/ml se prepararon usando agua purificada (Farm. Eur.). No se añadieron conservantes. Las muestras se extrajeron y se probaron como se describe en el ejemplo 1. Los resultados se muestran como UFC/ml en la tabla 7 (para 5 mg/ml), la tabla 8 (para 10 mg/ml), la tabla 9 (para 50 mg/ml) y la tabla 10 (para 250 mg/ml).

Tabla 7 - Resultados de la Prueba Antimicrobiana para Solución de Mesilato de Neramexano (5 mg/ml)

Tiempo	A	B	C	D	E
0	270.000	350.000	250.000	260.000	200.000
6 h	0	0	0	0	6.000
24 h	0	0	0	0	2.800
7 d	0	0	0	0	0
14 d	0	0	0	0	0
21 d	0	0	0	0	0
28 d	0	0	0	0	0

Tabla 8 - Resultados de la Prueba Antimicrobiana para Solución de Mesilato de Neramexano (10 mg/ml)

Tiempo	A	B	C	D	E
0	270.000	240.000	280.000	330.000	200.000
6 h	0	0	0	0	400
24 h	0	0	0	0	300
7 d	0	0	0	0	0
14 d	0	0	0	0	0
21 d	0	0	0	0	0
28 d	0	0	0	0	0

Tabla 9 - Resultados de la Prueba Antimicrobiana para Solución de Mesilato de Neramexano (50 mg/ml)

Tiempo	A	B	C	D	E
0	220.000	300.000	260.000	230.000	270.000
6 h	0	0	0	0	18.000
24 h	0	0	0	0	400
7 d	0	0	0	0	<100
14 d	0	0	0	0	0
21 d	0	0	0	0	0
28 d	0	0	0	0	0

Tabla 10 - Resultados de la Prueba Antimicrobiana para Solución de Mesilato de Neramexano (250 mg/ml)

Tiempo	A	B	C	D	E
0	220.000	300.000	260.000	230.000	270.000
6 h	0	0	0	0	800
24 h	0	0	0	0	100
7 d	0	0	0	0	0
14 d	0	0	0	0	0
21 d	0	0	0	0	0
28 d	0	0	0	0	0

5

Los resultados demuestran que todas las soluciones probadas eran microbiológicamente estables y conservaban eficazmente contra la contaminación microbiana.

Ejemplo 5: Solución Oral de Memantina (no de la invención)

10 Este Ejemplo muestra el procedimiento para elaborar una solución oral de memantina. Los siguientes ingredientes de la Tabla 11 se combinaron de acuerdo con el procedimiento descrito posteriormente.

Tabla 11. Elaboración de la composición

Concentración	2 mg/ml	4 mg/ml
Ingredientes	% p/v (mg/ml entre paréntesis)	% p/v (mg/ml entre paréntesis)
HCl de Memantina	0,20 (2)	0,40 (4,0)

Solución de sorbitol, USP 70%	30,00 (300)	30,00 (300)
Metilparabén, NF	0,1 (1,00)	0,1 (1,00)
Propilparabén, NF	0,01 (0,10)	0,01 (0,10)
Propilenglicol, USP	2,50 (25)	2,50 (25)
Glicerina, USP	10,00 (100)	10,00(100)
Aroma de hierbabuena natural N° 104	0,05 (0,50)	0,05 (0,50)
Ácido Cítrico, USP	0,19 (1,92)	0,19 (1,92)
Citrato Sódico, USP	0,88 (8,82)	0,88 (8,82)
Agua Purificada, USP	CS	CS

5 Para cada concentración de la composición, se calentó agua purificada hasta 85°C y a continuación se enfrió hasta 20-30°C en un depósito de 3785 litros (1000 galones). En un depósito de procesamiento por partidas separado, sorbitol al 70% se mezcló con agua purificada, CS hasta aproximadamente 2500 l. A la solución de sorbitol-agua se añadieron ácido cítrico y citrato sódico y se mezclaron. A continuación se añadió glicerina, seguida por hidrocloreto de memantina. En un depósito de 208,1 l (55 galones) separado, se mezcló una sub-solución de propilenglicol, metilparabén, propilparabén y aroma de hierbabuena natural N° 104. La subsolución se añadió a continuación al depósito de procesamiento por partidas, al que se añadió subsiguientemente CS hasta 3785 l del agua purificada procedente del depósito de 3785 litros (1000 galones). La solución final se enfrió por debajo de 30°C, y a continuación hasta 20-25°C. La solución se filtró, se cargó en botellas y a continuación se tapó.

Las formulaciones se probaron con respecto al sabor. El estudio de evaluación del sabor se realizó con cuatro sujetos sanos. Puesto que la memantina tiene un sabor amargo característico, se les solicitó a los sujetos que evaluaran la formulación. Cada sujeto tomaba una cucharilla (alrededor de 5 ml) de solución y evaluaba el producto como sigue:

15 Bueno: Sin sabor amargo y el sabor de la solución es aceptable

Malo: Sabor amargo

El sabor de la formulación tanto de 4 mg/ml como de 2 mg/ml era bueno y carecía de regusto amargo.

Malo: El sabor de la solución es inaceptable.

Ejemplo 6: Estabilidad de una Solución Oral de Memantina (no de la invención)

20 En el presente Ejemplo, la estabilidad de las soluciones elaboradas en el Ejemplo 5 se probó con respecto al porcentaje de memantina, metilparabén, propilparabén, degradación y pH. El estudio de estabilidad de la partida aumentada a escala de 4 mg/ml se inició a 40°C/75% de humedad relativa usando botellas ámbar ovaladas de 120 cc, 24/400 CRC con envuelta termosellable.

25 La estabilidad de las soluciones se determinó usando un método de HPLC, usando un sistema de HPLC con automuestreador, controlador de la temperatura de la columna, detector UV y bomba de jeringa de HPLC para los reactivos más allá de la columna. El fármaco eluido, que se deriva con o-ftaldehído después de la separación por HPLC, se detecta y se cuantifica usando detección UV a 340 nm. La columna RP8 (Waters Xterra) se rellena con octilsilano químicamente unido con ligando en fase inversa polar embebido utilizando tecnología de partículas híbridas. El material de relleno son esferas porosas con tamaño de poros de 125 Å con un tamaño de 3,5 µm. Las condiciones de HPLC eran como sigue:

30

Columna:	Waters Xterra, RP8 HPLC, 3,0 x 100 mm, 3,5 µm o equivalente
Temperatura de la Columna:	50°C
Caudal:	0,75 ml/min 5
Volumen de Inyección:	20 µl
Detector UV:	340 nm
Tiempo de Paso:	5 minutos
Solución de Lavado del Inyector:	Metanol:Agua, [50:50 (v/v)] (recomendada)
Fase Móvil:	TFA al 0,1% y Acetonitrilo al 20% (v/v) en Agua 10

Las condiciones después de la columna eran como sigue:

Reactivo:	5 g/l de O-Ftaldehído (OPA) y 5 ml/l de Ácido 3-Mercaptopropiónico (MPA) en Acetonitrilo:Tampón de Borato pH 10,4 0,3 M 1:9 (v/v)
Caudal:	0,25 ml/min

(continuación)

15

Reactivo antes del Serpentin Calentador:	1.575 µl (Alltech P/N: 35896)
Serpentin Reactor:	700 µl (Alltech P/N: 35886)
Temperatura del Reactor:	50°C

Los datos se han resumido posteriormente en la Tabla 12.

Tabla 12. Datos de Estabilidad

Condiciones	Ensayo, Memantina HCl	Ensayo, Metilparabén	Ensayo, Propilparabén	Productos de Degradación	pH
Temperatura/Humedad Relativa X Meses	%	%	%	%	
Inicial	99,3	98,4	98,4	ND*	5,4
40°C/75%HRx1M	100,6	100,7	100,3	ND	5,5
40°C/75%HRx3M	102,1	98,2	98,3	ND	5,4
25°C/60%HRx3M	103,4	100,5	101,7	ND	5,4

40°C/75%HRx6M	102,3	97,8	98,2	ND	5,5
25°C/60%HRx6M	101,2	100,4	100,3	ND	5,5
*No detectado					

5 Se encontró que la formulación todavía era estable después de 6 meses. Los resultados del ensayo, el pH y el conservante muestran que los valores están entre 90 y 110%, mostrando una excelente estabilidad de la solución a condiciones aceleradas de 40°C/75% de humedad relativa durante seis meses. Además, no se detectan productos de degradación.

10 Aunque la partida aumentada a escala mostraba buenos resultados, se efectuaron medidas similares como un estudio de estabilidad durante el uso en el que las botellas se manejaban para imitar las condiciones durante el uso. 8 botellas de solución oral de memantina, 4 mg/ml, se almacenaron a temperatura ambiente sin control de la humedad. Las botellas se abrían diariamente (5 días/semana) durante 5 minutos para simular las condiciones durante el uso normal. Después de 5 minutos, las botellas se cerraban. Las muestras se analizaron después de 2, 4 y 6 semanas para determinar el ensayo de antimicrobianos, parabenos, productos de degradación, pH y eficacia conservante. Los resultados se muestran en la Tabla 13 posteriormente.

Tabla 13. Datos de estabilidad durante el uso

Prueba	Inicial	TA/2 semanas	TA/4 semanas	TA/6 semanas
Ensayo de memantina HCl	100,6	99,8	99,2	99,6
Ensayo de metilparabén	103,2	103,8	104,1	103,9

15 (continuación)

Prueba	Inicial	TA/2 semanas	TA/4 semanas	TA/6 semanas
Ensayo de propilparabén	102,7	99,3	100:1	101,6
Productos de degradación	-	No detectados	No detectados	No detectados
pH	5,42	5,46	5,46	5,46

20 La prueba de eficacia antimicrobiana se efectuó para demostrar que las formulaciones contenían conservantes antimicrobianos para proteger a la formulación del crecimiento microbiológico o de microorganismos que se introducían por descuido o después del procedimiento de fabricación. La prueba se realizó de acuerdo con la USP <51> usando las condiciones de cultivo para inóculo especificadas en las condiciones de prueba.

25 La prueba de eficacia antimicrobiana (mencionada posteriormente en el texto como PEA o eficacia antimicrobiana) se realiza como se describe en USP 26, The United States Pharmacopeial Convention, Inc. (Rockville, MD, 2002; pp. 2002 - 2004). La prueba se efectúa en cinco recipientes bacteriológicos tapados estériles a los que se ha transferido un volumen suficiente de producto. Los organismos de prueba incluyen *Candida albicans* (N° ATCC 10231), *Aspergillus niger* (N° ATCC 16404), *Escherichia coli* (N° ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (N° ATCC 9027), *Staphylococcus aureus* (N° ATCC 6538). Cada recipiente se inocula con uno de los inóculos preparados y estandarizados y se mezcla. La concentración de microorganismo de ensayo que se añade al producto es tal que la concentración final de la preparación de prueba después de la inoculación está entre 1×10^5 y 1×10^6 ufc por ml del producto. Los recipientes inoculados se incuban a $22,5 \pm 2,5^\circ \text{C}$, y se muestrean a los intervalos apropiados especificados en el monográfico. El número de ufc presente en cada preparación de muestra se determina mediante el procedimiento de conteo de placas, especificado en el monográfico, para los intervalos aplicables. Usando las concentraciones calculadas de ufc por ml presentes al comienzo de la prueba, el cambio en los valores del \log_{10} de la concentración de ufc por ml para cada microorganismo se calcula a los intervalos de prueba aplicables, y se expresan los cambios en términos de reducciones logarítmicas. Los resultados se evalúan de acuerdo con la

Categoría de Producto para Productos Orales realizada con bases acuosas o vehículo.

Los resultados de la prueba antimicrobiana para Pseudomonas aeruginosa (ATCC 9027), Escherichia coli (ATCC 8739), Staphylococcus aureus (ATCC 6538), Candida albicans (ATCC 10231) y Aspergillus niger (ATCC 16404) se listan en la Tabla 14 a continuación.

5 Tabla 14. Resultados de Pruebas Antimicrobianas para las Muestras de Estabilidad durante el Uso

Inóculo	Pseudomonas aeruginosa		Escherichia coli		Staphylococcus aureus		Candida albicans		Aspergillus niger	
Nº ATCC	ATCC 9027		ATCC 8739		ATCC 6538		ATCC 10231		ATCC 16404	
	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica
Inicial										
Tiempo inicial	1,8x10 ⁵		4,5x10 ⁵		8,0x10 ⁵		2,3x10 ⁵		1,5x10 ⁵	
14 días	< 10	5,3	< 10	5,7	< 10	5,9	< 10	5,4	< 10	5,2
28 días	< 10	5,3	< 10	5,7	< 10	5,9	< 10	5,4	< 10	5,2
TA/2 Semanas										
Tiempo inicial	1,8x10 ⁵		4,5x10 ⁵		8,0x10 ⁵		2,3x10 ⁵		1,5x10 ⁵	
14 días	< 10	5,3	< 10	5,7	< 10	5,9	< 10	5,4	< 10	5,2
28 días	< 10	5,3	< 10	5,7	< 10	5,9	< 10	5,4	< 10	5,2
TA/4 Semanas										
Tiempo inicial	1,8x10 ⁵		4,5x10 ⁵		8,0x10 ⁵		2,3x10 ⁵		1,5x10 ⁵	
14 días	< 10	5,3	< 10	5,7	< 10	5,9	< 10	5,4	< 10	5,2
28 días	< 10	5,3	< 10	5,7	< 10	5,9	< 10	5,4	< 10	5,2
TA/6 Semanas										
Tiempo inicial	1,8x10 ⁵		4,5x10 ⁵		8,0x10 ⁵		2,3x10 ⁵		1,5x10 ⁵	
14 días	< 10	5,3	< 10	5,7	< 10	5,9	< 10	5,4	< 10	5,2
28 días	< 10	5,3	< 10	5,7	< 10	5,9	< 10	5,4	< 10	5,2

Los productos cumplían los criterios de USP <51> para la eficacia antimicrobiana para todos los inóculos. Se encontró que el producto en forma de solución era estable durante todo el período de estudio basándose en la prueba de eficacia antimicrobiana.

Ejemplo 7: Antibloqueo del Tapón de una Solución Oral de Memantina (no de la invención)

En el presente Ejemplo, se describe la selección del agente antibloqueo del tapón. Según se analiza previamente, solución de sorbitol al 70% se añadió como un edulcorante de la formulación. Tiene tendencia a cristalizarse sobre los pasos de rosca del tapón e interfiere con la retirada del tapón, lo que da como resultado el bloqueo del tapón, o con el cierre hermético, que puede dar como resultado la fuga. La glicerina reduce la tendencia del sorbitol a cristalizarse. Para determinar la concentración óptima de glicerina requerida para minimizar el bloqueo del tapón para una formulación de 10 mg/ml de memantina, se efectuó un estudio del bloqueo del tapón sobre una solución de memantina de 1% p/v (10 mg/ml) y 0,2%, 2 mg /ml. Las composiciones de solución de 10 mg/ml y los resultados de la prueba se muestran en las Tablas 15 y 16. Las composiciones y los resultados de la prueba para 0,2% p/v (2 mg/ml) se muestran en las tablas 17 y 18.

Tabla 15. Formulaciones preparadas usando diferentes concentraciones de glicerina.

Ingredientes	Muestra	A	B	C	D	E
	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Memantina HCl	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Sorbitol 70%	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
Metilparabén	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Propilparabén	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Propilenglicol	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5

(continuación)

Ingredientes	Muestra	A	B	C	D	E
	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Glicerina	0	2,5	5,0	10,0	15,0	20,0
Aroma de hierbabuena	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Agua purificada	66,395	63,895	61,395	56,395	51,395	46,395

Para cada formulación, los cuellos de 25 botellas se sumergieron en la solución antes de aplicar los tapones. El par de torsión de aplicación se midió usando Kaps-All Electronic Torque Tester (Kaps-All Electronic Torque tester, Modelo EB550, Riverhead, NY). La prueba del par de torsión se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se usaron cinco botellas para determinar el par de torsión de retirada inicial y las botellas restantes se pusieron en un horno a 50°C. Las botellas se extrajeron después de 1, 2, 3 y 4 semanas. El par de torsión de retirada se midió en cada punto temporal. Las formulaciones con 0, 2,5 y 5% de glicerina mostraban un alto par de torsión de retirada y una película blanca de sorbitol cristalizado también era evidente alrededor del cuello de la botella. En formulaciones que contenían 10% de glicerina no se formaba película alrededor del cuello de la botella y los tapones podían retirarse fácilmente. Sin embargo, a una concentración de 15% y más, los tapones estaban sueltos, lo que podía conducir a la fuga. Basándose en estas pruebas, se determinó que las formulaciones de 8% p/v a 12% p/v de glicerina evitaban eficazmente el bloqueo del tapón. Los datos se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16. Valores del par de torsión para las formulaciones de la Tabla 15 después de 4 semanas a 50°C

0% de Glicerina						
	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4	Nº 5	Nº 6
Par de Torsión de Aplicación, kg-cm (lb-pulg)	15,5 (13,5)	13,1 (11,4)	14,6 (12,7)	13,0 (11,3)	13,5 (11,7)	16,0 (13,9)
Par de Torsión de Retirada, kg-cm (lb-pulg)	23,3 (20,3)	24,4 (21,2)	23,2 (20,2)	20,5 (17,8)	24,7 (21,5)	23,2 (20,2)
2,5% de Glicerina						
Par de Torsión de Aplicación, kg-cm (lb-pulg)	13,3 (11,6)	12,8 (11,1)	13,2 (11,5)	13,2 (11,5)	13,1 (11,4)	13,1 (11,4)
Par de Torsión de Retirada, kg-cm (lb-pulg)	19,3 (16,8)	20,0 (17,4)	22,4 (19,5)	23,3 (20,3)	22,1 (19,2)	21,4 (18,6)
5% de Glicerina						
Par de Torsión de Aplicación, kg-cm (lb-pulg)	13,1 (11,4)	12,9 (11,2)	13,0 (11,3)	13,9 (12,1)	12,6 (11,0)	13,1 (11,4)
Par de Torsión de Retirada, kg-cm (lb-pulg)	23,9 (20,8)	24,4 (21,2)	20,1 (17,5)	26,9 (23,4)	24,3 (21,1)	23,9 (20,8)
10% de Glicerina						
Par de Torsión de Aplicación, kg-cm (lb-pulg)	13,2 (11,5)	12,8 (11,1)	12,9 (11,2)	13,7 (11,9)	13,8 (12,0)	13,2 (11,5)
Par de Torsión de Retirada, kg-cm (lb-pulg)	9,1 (7,9)	12,5 (10,9)	14,8 (12,9)	16,6 (14,4)	14,5 (12,6)	13,5 (11,7)
15% de Glicerina						
Par de Torsión de Aplicación, kg-cm (lb-pulg)	13,0 (11,3)	13,8 (12)	13,2 (11,5)	13,5 (11,7)	12,6 (11,0)	13,2 (11,5)

(continuación)

5

15% de Glicerina						
Par de Torsión de Retirada, kg-cm (lb-pulg)	4,6 (4,0)	8,7 (7,6)	3,8 (3,3)	12,3 (10,7)	4,6 (4,0)	6,8 (5,9)
20% de Glicerina						
Par de Torsión de Aplicación, kg-cm (lb-pulg)	13,0 (11,3)	12,9 (11,2)	13,0 (11,3)	13,0 (11,3)	13,6 (11,8)	13,6 (11,8)
Par de Torsión de Retirada, kg-cm (lb-pulg)	6,0 (5,2)	7,4 (6,4)	8,7 (7,6)	3,9 (3,4)	12,2 (10,6)	7,6 (6,6)

El estudio del bloqueo del tapón se repitió para la formulación de 2 mg/ml de memantina. Se añadió glicerina en una concentración de 0, 5, 10 y 15% a la formulación y la tendencia al bloqueo del tapón se midió como anteriormente. Las composiciones probadas se muestran en la Tabla 17. Los datos relativos a los valores del par de torsión se muestran en la Tabla 18.

10

Tabla 17. Formulaciones que contienen diversas cantidades de glicerina y 2 mg/ml de ingrediente activo.

Muestra	A	B	C	D
Ingredientes	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v
Memantina HCl	0,2	0,2	0,2	0,2
Sorbitol 70%	30,0	30,0	30,0	30,0
Metilparabén	0,05	0,05	0,05	0,05
Propilparabén	0,005	0,005	0,005	0,005
Propilenglicol	2,5	2,5	2,5	2,5
Glicerina	0	5,0	10,0	15,0
Aroma de Hierbabuena	0,05	0,05	0,05	0,05
Ácido cítrico	0,192	0,192	0,192	0,192
Citrato sódico	0,882	0,882	0,882	0,882
Agua purificada	CS	CS	CS	CS

5 Tabla 18. Valores del par de torsión para las formulaciones de la Tabla 17 después de 4 semanas a 50°C

0% de Glicerina						
	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4	Nº 5	Nº 6
Par de Torsión de Aplicación, kg-cm (lb-pulg)	12,9 (11,2)	12,6 (11,0)	12,8 (11,1)	13,1 (11,4)	12,6 (11,0)	12,8 (11,1)
Par de Torsión de Retirada, kg-cm (lb-pulg)	13,1 (11,4)	14,7 (12,8)	13,9 (12,1)	15,4 (13,4)	14,9 (13,0)	14,4 (12,5)

(continuación)

5% de Glicerina						
Par de Torsión de Aplicación, kg-cm (lb-pulg)	13,3 (11,6)	12,8 (11,1)	12,9 (11,2)	14,0 (12,2)	12,6 (11,0)	13,1 (11,4)
Par de Torsión de Retirada, kg-cm (lb-pulg)	14,3 (12,4)	13,5 (11,7)	14,1 (12,3)	12,5 (10,9)	12,9 (11,2)	13,5 (11,7)
10% de Glicerina						
Par de Torsión de Aplicación, kg-cm (lb-pulg)	14,8 (12,9)	13,0 (11,3)	13,3 (11,6)	13,2 (11,5)	13,8 (12,0)	13,7 (11,9)
Par de Torsión de Retirada, kg-cm (lb-pulg)	11,0 (9,6)	9,8 (8,5)	9,2 (8,0)	9,2 (8,0)	10,3 (9,0)	9,9 (8,6)
15% de Glicerina						
Par de Torsión de Aplicación, kg-cm (lb-pulg)	13,1 (11,4)	12,9 (11,2)	13,6 (11,8)	13,1 (11,4)	13,2 (11,5)	13,2 (11,5)
Par de Torsión de Retirada, kg-cm (lb-pulg)	9,3 (8,1)	9,2 (8,0)	9,7 (8,4)	10,3 (9,0)	9,3 (8,1)	9,5 (8,3)

- 5 En las formulaciones que contenían 10% de glicerina, no se formaba película alrededor del cuello de la botella, y los tapones podían retirarse fácilmente. Sin embargo, a una concentración de 15%, los tapones se liberaban lo que podía conducir a la fuga del contenido y de ahí que no sea deseable.

- 10 Basándose en los datos, se determinó que 10% p/v de glicerina para las formulaciones tanto de 2 mg/ml como de 4 mg/ml es apropiado para evitar el bloqueo del cierre y la fuga. En efecto, dada la alta solubilidad del ingrediente activo basándose en los datos, se determina que de 8% p/v a 12% p/v de glicerina es apropiado para evitar el bloqueo del cierre y la fuga de las soluciones de memantina.

Ejemplo 8: Solución Oral de Neramexano

- 15 El presente Ejemplo muestra el procedimiento para elaborar una solución oral de neramexano en concentraciones de 2,5, 10 y 20 mg/ml. Los siguientes ingredientes de la Tabla 19 se combinaron de acuerdo con el procedimiento descrito posteriormente.

Tabla 19. Constitución de composiciones

Concentración	2 mg/ml	5 mg/ml	10 mg/ml	20 mg/ml
Ingredientes	%p/v	% p/v	% p/v	% p/v
Mesilato de Neramexano	0,2	0,5	1,0	2,0
Solución de sorbitol, USP, 70%	30,0	30,0	30,0	30,0
Metilparabén, NF	0,10	0,10	0,10	0,10
Propilparabén, NF	0,01	0,01	0,01	0,01
Propilenglicol, USP	2,5	2,5	2,5	2,5
Glicerina, USP	10,0	10,0	10,0	10,0
Aroma, Hierbabuena Natural N° 104	0,5	0,5	0,5	0,5
Ácido cítrico, USP, Anhidro	0,19	0,19	0,19	0,19

(continuación)

Concentración	2 mg/ml	5 mg/ml	10 mg/ml	20 mg/ml
Ingredientes	%p/v	% p/v	% p/v	% p/v
Citrato Sódico, USP, Dihidrato	0,88	0,88	0,88	0,88
Agua purificada, USP	CS	CS	CS	CS

- 5 El procedimiento de preparación para una partida de un litro era como sigue. Sorbitol al 70% se mezcló con agua purificada en un recipiente de acero inoxidable adecuado. A la solución de sorbitol-agua se añadió glicerina y se mezcló. Se añadieron a continuación ácido cítrico y citrato sódico, segundo por el mesilato de neramexano. Todos los ingredientes anteriores se mezclaron para disolverse en el depósito de procesamiento por partidas. En un recipiente separado, se mezcló una subsolución de propilenglicol, metilparabén, propilparabén y aroma de hierbabuena natural N° 104. La subsolución se añadió a continuación al depósito de procesamiento por partidas, al que subsiguientemente se añadió agua purificada en CS hasta el volumen deseado. La solución se cargó en botellas y a continuación se tapó.

Ejemplo 9: Estabilidad de la Solución Oral de Neramexano

- 15 En el presente Ejemplo, la estabilidad de las soluciones de 10 mg/ml elaboradas en el Ejemplo 8 se probó con respecto al porcentaje de neramexano, metilparabén, propilparabén y el pH usando los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 6. Los datos se presentan posteriormente en la Tabla 20.

Tabla 20. Datos de Estabilidad

Condiciones	Ensayo de Neramexano	Ensayo para Metilparabén	Ensayo para Propilparabén	pH
Iniciales	101	100	99	5,42
40C/75%HR x1M	104	100	97	5,43
40C/75%HR x 3M	103	100	98	5,42
40C/75%HR x 3M	99	98	95	5,43

Los resultados muestran una excelente estabilidad acelerada de la solución de neramexano. Véase el Ejemplo 5/6

Ejemplo 10: Eficacia Antibacteriana en Solución Oral de Neramexano

20 En el presente Ejemplo, la eficacia antimicrobiana se midió en las soluciones orales de neramexano. Se usaron los mismos procedimientos de prueba esbozados en el Ejemplo 6. La Tabla 21 proporciona los resultados de ensayo para diferentes concentraciones de solución oral de mesilato de neramexano (2, 5 y 10 mg/ml) sin conservante.

Tabla 21. Resultados de Pruebas Antimicrobianas

Inóculo	Pseudomonas aeruginosa		Escherichia coli		Staphylococcus aureus		Candida albicans		Aspergillus niger	
N° ATCC	ATCC 9027		ATCC 8739		ATCC 6538		ATCC 10231		ATCC 16404	
	UFC/ml	Reducción	UFC/ml	Reducción	UFC/ml	Reducción	UFC/ml	Reducción	UFC/ml	Reducción

		logarítmica								
Concentración: 2 mg/ml										
Tiempo inicial	1,5x10 ⁵		1,2x10 ⁵		8,0x10 ⁵		3,6x10 ⁵		4,0x10 ⁵	
14 días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	6,2x10 ⁴	0,8
28 días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	3,9x10 ³	1,0
Concentración: 5 mg/ml										
Tiempo inicial	1,5x10 ⁵		1,2x10 ⁵		8,0x10 ⁵		3,6x10 ⁵		4,0x10 ⁵	
14 días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	3,1x10 ⁴	1,1
28 días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	1,8x10 ³	2,3
Concentración: 10 mg/ml										
Tiempo inicial	1,5x10 ⁵		1,2x10 ⁵		8,0x10 ⁵		3,6x10 ⁵		4,0x10 ⁵	
14 días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,8	< 10	5,6	7,0x10 ⁴	0,8
28 días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	1,6x10 ³	2,4

En estas partidas, el nivel de metilparabén y propilparabén era cero. Los resultados muestran que la prueba está de acuerdo con el requisito de USP. Esto muestra que el propio neramexano tiene suficiente eficacia conservante.

5 Las mismas pruebas se realizaron sobre solución oral de 10 mg/ml de mesilato de neramexano con conservantes a diferentes niveles. Los resultados se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Resultados de la Prueba de APE

Inóculo	Pseudomonas aeruginosa		Escherichia coli		Staphylococcus aureus		Candida albicans		Aspergillus niger	
Nº ATCC	ATCC 9027		ATCC 8739		ATCC 6538		ATCC 10231		ATCC 16404	
	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica
Metilparabén:Propilparabén 0,05:0,005										
Tiempo inicial	1,5x10 ⁵		1,2x10 ⁵		8,0x10 ⁵		3,6x10 ⁵		4,0x10 ⁵	
14 días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	2,6x10 ⁴	2,2
28 días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	4,9x10 ³	2,9
Metilparabén:Propilparabén 0,08:0,008										
Tiempo	1,5x10 ⁵		1,2x10 ⁵		8,0x10 ⁵		3,6x10 ⁵		4,0x10 ⁵	

inicial										
14 días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	$3,1 \times 10^4$	2,0
28 días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	$1,5 \times 10^3$	2,4
Metilparabén:Propilparabén 0,1:0,01										
Tiempo inicial	$1,5 \times 10^5$		$1,2 \times 10^5$		$8,0 \times 10^5$		$3,6 \times 10^5$		$4,0 \times 10^5$	
14 días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	$4,4 \times 10^2$	3,0
28 días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	$2,9 \times 10^2$	3,1

En estos experimentos, las formulaciones se prepararon con diferentes niveles de metilparabén:propilparabén. Estos eran: 0,05:0,005; 0,08:0,008 y 0,1:0,01. Las formulaciones mostraban eficacia conservante a todos los niveles ya que pasaban el requisito de USP.

- 5 La presente invención no está limitada en el alcance por las realizaciones específicas descritas en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de neramexano como un agente antimicrobiano en una composición basada en agua libre de conservante para uso farmacéutico, comprendiendo dicha composición un vehículo acuoso y un ingrediente activo seleccionado de dicho neramexano, sus isómeros ópticos, diastereoisómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de cualesquiera de los precedentes.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho ingrediente activo es mesilato de neramexano.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la concentración de dicho ingrediente activo en la composición está en el intervalo 2-100 mg/ml.
- 10 4. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la composición comprende además uno o más edulcorantes presentes en una cantidad en el intervalo 10-500 mg/ml.
5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el edulcorante se selecciona de sorbitol, sacarosa, sacarina sódica y aspartamo.
- 15 6. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la composición comprende además un solubilizante seleccionado de propilenglicol, polietilenglicol y glicerina, estando presente dicho solubilizante en una cantidad en el intervalo 8-12% p/v.
7. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la composición comprende además otro compuesto activo eficaz en el manejo de dolencias o enfermedades relacionadas con el SNC, en el que dicho compuesto activo no es un ingrediente activo como el definido en la reivindicación 1.
- 20 8. Uso de acuerdo en cualquier reivindicación precedente, en el que la composición comprende además un tampón para ajustar el pH de la solución.
9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el tampón se selecciona de ácido cítrico, citrato sódico, ácido acético, acetato sódico, fosfato sódico y combinaciones de dos o más de los precedentes