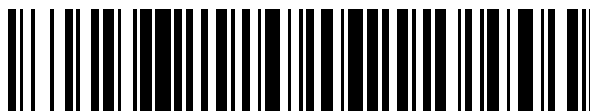


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 126**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2005** **E 11179637 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014** **EP 2397122**

54 Título: **Formulaciones de formas de dosificación de neramexano**

30 Prioridad:

17.06.2004 US 581244 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.08.2014

73 Titular/es:

MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (100.0%)
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es:

SEILLER, ERHARD;
HAUPTMEIER, BERNHARD;
YANG, YAN;
JANJIKHEL, RAJIV;
RAO, NIRANJAN;
PERICLOU, ANTONIA;
ABRAMOWITZ, WATTANPORN y
DEDHIYA, MAHENDRA G.

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 483 126 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

Formulaciones de formas de dosificación de neramexano

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a formas de dosificación orales sólidas farmacéuticas de composiciones de compuestos de 1-aminociclohexano que presentan un perfil de liberación inmediata, poseen perfiles de estabilización ventajosos y adicionalmente se disgregan rápidamente en disoluciones acuosas. La invención es particularmente adecuada para formas de dosificación farmacéuticas sólidas de compuestos de 1-aminociclohexano en las que una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo está disponible en el entorno de uso poco después de la administración. Estas composiciones pueden proporcionarse como comprimidos dispersables para administración como disolución oral acuosa. El principio activo es el neramexano de 1-aminociclohexano o un isómero óptico, diaestereómero, enantiómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes de la invención

[0002] Los 1-aminociclohexanos, tales como memantina (1-amino-3,5-dimetiladamantano) y neramexano (1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano), son antagonistas de receptores de NMDA no competitivos de afinidad moderada con una fuerte dependencia del voltaje y rápida cinética de bloqueo/desbloqueo. Por tanto, hay una necesidad existente y continua en la materia de formulaciones orales sólidas de compuestos de 1-aminociclohexano, y más preferentemente HCl de memantina (clorhidrato de 1-amino-3,5-dimetiladamantano) y mesilato de neramexano (mesilato de 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano).

[0003] Las composiciones o preparaciones de fármaco oral sólido tienen diversos perfiles de liberación tales como un perfil de liberación inmediata como se menciona por las pautas de la FDA ("Prueba de disolución de formas de dosificación orales sólidas de liberación inmediata", publicada 8/1997, Sección IV-A) o un perfil de liberación prolongada como se menciona por las pautas de la FDA ("Formas de dosificación oral de liberación prolongada: Desarrollo, evaluación y aplicación de correlaciones *in vitro/in vivo*", Agencia Estadounidense del Medicamento, CDER, septiembre de 1997, página 17). En la pauta de la prueba de disolución para los perfiles de liberación inmediata, los materiales que se disuelven al menos el 80 % en los primeros 30 a 60 minutos en disolución se califican como perfiles de liberación inmediata. Por tanto, las formas de dosificación sólidas de liberación inmediata permiten la liberación de la mayoría o de todo el principio activo durante un corto periodo de tiempo, tal como 60 minutos o menos, y hacen posible la rápida absorción de fármaco. A diferencia, las formas de dosificación orales sólidas de liberación prolongada permiten la liberación del principio activo durante un periodo de tiempo prolongado en un esfuerzo por mantener niveles en plasma terapéuticamente eficaces con respecto a intervalos de tiempo similarmente prolongados, mejorar el cumplimiento de la dosificación y/o modificar otras propiedades farmacocinéticas del principio activo.

[0004] La patente de EE.UU. nº 5.382.601 proporciona formas de dosificación farmacéuticas sólidas que contienen memantina, que presentan un perfil de liberación de dos fases prolongado, siendo una porción del fármaco liberada inmediatamente, seguido de una liberación sostenida del resto. La matriz de esta formulación contiene tanto una sal soluble en agua como una insoluble en agua de caseína, preferentemente caseinato de sodio y calcio. Sin embargo, la caseína tiene un sabor desagradable; está asociada al efecto no deseable de agravar algunos efectos secundarios como se ha desvelado en la patente de EE.UU. nº 6.413.556; y muestra inestabilidad a pH variable. Otra cuestión referente a la caseína es la posibilidad de contaminación por encefalitis espongiforme bovina (EEB) o transmisión de otro agente infeccioso ya que la caseína es un producto de origen animal.

[0005] Un procedimiento general de preparación de antagonistas de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) de liberación modificada se describió en la patente de EE.UU. nº 6.194.000. Este procedimiento implica preparar un componente de liberación instantánea y un componente de liberación modificada para llegar a la formulación final. La patente desvela las formulaciones que consisten en perlas encapsuladas previamente recubiertas usando sistemas basados en disolventes orgánicos. Sin embargo, esta patente no desvela específicamente composiciones que contengan memantina o neramexano. La patente tampoco enseña cómo las tasas de liberación afectan al $T_{m\acute{a}x}$ (tiempo hasta la máxima concentración en plasma) o que este procedimiento produzca formulaciones proporcionales a la dosis.

[0006] Actualmente, se emplea una pauta de dosificación de memantina de dos veces al día usando comprimidos de liberación inmediata de dosis no proporcional. Después de la administración por vía oral en el hombre, la memantina se absorbe completamente (biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100 %). El tiempo hasta las concentraciones máximas en plasma ($T_{m\acute{a}x}$) tras la dosis oral de 10 a 40 mg de memantina osciló entre 3 y 7 horas, con concentraciones pico en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) después de una única dosis de 20 mg oral que oscilaron entre 22 y 46 ng/ml. Los valores de ABC y $C_{m\acute{a}x}$ de memantina aumentan proporcionalmente a la dosis durante el intervalo de dosificación de 5 a 40 mg. La semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de memantina es aproximadamente 60-80 horas.

[0007] Existe la necesidad de formulaciones de memantina proporcionales a la dosis que se consigan fácilmente con formulaciones de liberación inmediata. Las ventajas de las formulaciones de dosis proporcional de liberación inmediata incluyen facilidad mejorada de la administración permitiendo aumentos en la dosis sin aumentar el número de comprimidos que necesitan administrarse, y elevada flexibilidad en la administración de fármacos permitiendo que el fármaco diana se administre bien como múltiples formulaciones de menor concentración o bien como una formulación de mayor concentración. Otra ventaja de las formulaciones de dosis proporcional de fármacos altamente solubles y altamente permeables, particularmente los de memantina y neramexano, es que la biodisponibilidad de múltiples concentraciones, por ejemplo, 10 mg frente a 80 mg, se consideran idénticas y según las pautas, "Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System", Departamento Estadounidense de Salud y Servicios Humanos, Agencia Estadounidense del Medicamento. La administración de dosis crecientes de fármaco se requiere frecuentemente como parte de una pauta de ajuste ascendente de la dosis a la dosis terapéutica deseada debido a que tales pautas producen tolerabilidad mejorada. En realidad, las actuales pautas para el uso de memantina en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer recomendaron que la memantina se administrara como una dosis inicial de 5 mg/día y se aumentara a la dosis de 20 mg/día aumentando semanalmente la dosis 5 mg. Las formulaciones de dosis proporcional son especialmente importantes para el tratamiento de enfermedades, tales como dolor neuropático, que requieren ajuste ascendente de la dosis a mayores dosis. Por tanto, la existencia de formulaciones de liberación inmediata de dosis proporcional de diferentes concentraciones de memantina que oscilan de 2,5 mg a 80 mg permitiría la facilidad y conveniencia en la dosificación durante tanto la fase de ajuste ascendente de la dosis como durante el mantenimiento a los mayores niveles de dosis terapéuticas.

Resumen de la invención

[0008] Según la presente invención, ahora se ha encontrado que los 1-aminociclohexanos, tales como neramexano (1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) y sus sales, que incluyen la sal de clorhidrato, bromhidrato, mesilato, además de otras sales farmacéuticamente aceptadas, pueden formularse en una forma de dosificación de liberación inmediata con biodisponibilidad de dosis proporcional y perfiles de estabilización ventajosos en la que las formas de dosificación se disgregan preferentemente rápidamente.

[0009] La formulación de la presente invención incluye neramexano (1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano), o un isómero óptico, diaestereómero, enantiómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un recubrimiento opcionalmente farmacéuticamente aceptable, una carga farmacéuticamente aceptable seleccionada de celulosa microcristalina, en la que la celulosa microcristalina está presente en un intervalo de aproximadamente un 20 % en peso/peso a aproximadamente un 95 % en peso/peso y un disgregante adicional, pero está libre de lactosa para administrarse en una única forma de dosificación oral, preferentemente una vez al día. Alternativamente, la forma de dosificación puede administrarse dos veces al día, con aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas entre cada administración. La forma de dosificación es un comprimido.

[0010] Específicamente, la presente invención proporciona una forma de dosificación que libera inmediatamente el agente activo, neramexano, a una tasa de aproximadamente un 80 % o más en el plazo de los primeros 60 minutos tras la entrada de la forma de dosificación en un entorno de uso. Preferentemente, la forma de dosificación se libera a este grado en el plazo de los 30 primeros minutos, más preferentemente, en el plazo de los 15 primeros minutos.

[0011] En la presente invención, el $T_{\text{máx}}$ para formas de dosificación que contienen neramexano se logra en un intervalo de tiempo promediado de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 8 horas después de la entrada de la forma de dosificación en el entorno de uso con una carga de principio activo de 2,5 a 150 mg. Preferentemente, el intervalo de tiempo promedia entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 horas.

[0012] En realizaciones específicas en las que el principio activo es mesilato de neramexano, el principio activo de la presente invención está normalmente presente en cantidades que oscilan de aproximadamente un 2 % en peso/peso a aproximadamente un 50 % en peso/peso. Preferentemente, las cantidades oscilan de aproximadamente un 2 % en peso/peso a aproximadamente un 40 % en peso/peso, más preferentemente de aproximadamente un 3 % en peso/peso a aproximadamente un 25 % en peso/peso.

[0013] En la presente invención, el recubrimiento farmacéuticamente aceptable opcional preferido contiene hidroxipropilmetilcelulosa, tal como Opadry® (Colorcon, West Point, PA) o Sepifilm® (Seppic, NJ) presente en cantidades que oscilan de aproximadamente un 2 % en peso/peso a aproximadamente un 7 % en peso/peso, preferentemente de aproximadamente un 2 % en peso/peso a aproximadamente un 5 % en peso/peso.

[0014] En realizaciones apropiadas, la formulación contiene cargas tales como almidón y derivados de almidón, alcoholes de azúcar hidratados, fosfatos de calcio y excipientes basados en celulosa y derivados de los mismos.

[0015] La forma de dosificación oral de la presente invención puede comprender además uno o más vehículos, excipientes, antiadherentes, estabilizantes, aglutinantes, colorantes, disgregantes, deslizantes y lubricantes farmacéuticamente aceptables.

[0016] Las formas de dosificación contienen excipientes que tienen estabilidad mejorada, que forman menos del 3,0 % en peso/peso de aducto de lactosa, preferentemente menos de un 2,5 % en peso/peso, tras el almacenamiento durante 36 meses a temperatura ambiente. La presente invención descubrió la formación del aducto de lactosa, que no era una reacción de formación de aductos prevista. Un experto en la materia reconocerá que un aducto, tal como un aducto de lactosa, se forma por una reacción de Maillard entre el principio activo de análogos de 1-aminociclohexano y un excipiente de lactosa.

[0017] En la presente invención, si no está presente lactosa (o cualquier otro agente reductor), la carga de celulosa microcristalina está presente en cantidades que oscilan de aproximadamente un 20 % en peso/peso a aproximadamente un 95 % en peso/peso, preferentemente en cantidades que oscilan de aproximadamente un 60 % en peso/peso a aproximadamente un 90 % en peso/peso. Tales formas de dosificación presentan menos de un 0,5 % de formación de aductos en 36 meses.

[0018] En otra realización de la presente invención, las formas de dosificación contienen el lubricante estearato de magnesio, que está presente en cantidades que oscilan de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 2% en peso/peso, preferentemente en cantidades que oscilan de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 0,5 % en peso/peso.

[0019] En otra realización, las formas de dosificación contienen un excipiente que soporta la disgregación de la formulación. Este excipiente puede estar basado en almidón o derivados del mismo, basado en celulosa o derivados de la misma, o basado en pirrolidona o un derivado de la misma, en cantidades que oscilan de aproximadamente un 0,2 a un 10 % en peso/peso.

[0020] La composición está en forma de comprimido. La forma de comprimido tiene una dureza de aproximadamente 3 a aproximadamente 40 Kp. Preferentemente, la dureza es de aproximadamente 4 a aproximadamente 30 Kp. Un experto en la materia reconocerá que la dureza del comprimido también está relacionada con la forma y tamaño de los comprimidos.

30 Descripción detallada de la invención

[0021] Según la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación inmediata para la administración de un 1-aminociclohexano, neramexano, o un isómero óptico, diaestereómero, enantiómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto humano o animal, en el que la composición incluye formas de dosificación sólidas orales, en forma de comprimido.

[0022] En la presente invención, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de neramexano (base libre), o un isómero óptico, diaestereómero, enantiómero, hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente la sal de HCl y opcionalmente un recubrimiento farmacéuticamente aceptable, además de, opcionalmente, uno o más vehículos, cargas, antiadherentes, excipientes, estabilizantes, aglutinantes, colorantes, disgregantes, deslizantes y lubricantes (todos farmacéuticamente aceptables).

[0023] El neramexano (1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) puede considerarse un análogo de 1-amino-ciclohexano (desvelado, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 4.122.193; 4.273.774; 5.061.703) y es un antagonista de receptores de NMDA no competitivo sistémicamente activo que tiene afinidad de baja a moderada por el receptor y fuerte dependencia del voltaje y rápida cinética de bloqueo/desbloqueo. Estas características farmacológicas permiten que el neramexano bloquee la activación sostenida del receptor bajo afecciones patológicas y abandone rápidamente el canal de NMDA durante la activación fisiológica normal del canal.

[0024] El compuesto de 1-aminociclohexano usado según la invención es 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (neramexano), sus isómeros ópticos, diaestereómeros, enantiómeros, hidratos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0025] El neramexano (1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) se desvela, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 6.034.134.

[0026] Según la invención, el neramexano puede administrarse como tal o usarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales adecuadas del compuesto incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido, tales como aquellas preparadas con ácido clorhídrico, metilsulfónico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, carbónico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, p-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico y 2-acetoxibenzoico; sales preparadas con sacarina. En una realización preferida, la sal es mesilato de neramexano ($C_{11}H_{23}N \cdot CH_4O_3S$, MW 265,42). El término "sales" también puede incluir sales de adición de ácidos

libres. Todas estas sales (u otras sales similares) pueden prepararse mediante medios convencionales. Todas aquellas sales son aceptables a condición de que sean no tóxicas y no interfieran sustancialmente con la actividad farmacológica deseada.

5 **[0027]** La presente invención incluye adicionalmente todos los enantiómeros individuales, diaestereómeros, racematos, y otros isómeros de aquellos compuestos en los que son posibles tales variaciones estructurales. La invención también incluye todos los polimorfos y solvatos, tales como hidratos y aquellos formados con disolventes orgánicos, de estos compuestos. Tales isómeros, polimorfos y solvatos pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como por cristalización en diferentes disolventes, o por síntesis y resolución
10 regioespecífica y/o enantioselectiva, basándose en la divulgación proporcionada en el presente documento.

[0028] La presente invención incluye derivados del compuesto de la presente invención. Ejemplos de derivados aplicables a la invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos estructuralmente relacionados compuestos por un anillo de 10 carbonos tricíclico que lleva un grupo amino tal como derivados de nitroxi-memantina (tales como
15 nitroprusiato, nitroglicerina, o un derivado generador de NO de nitroprusiato o nitroglicerina en las patentes de EE.UU. nº 5.234.956 y 5.455.279).

[0029] En una realización preferida, el principio activo es mesilato de neramexano. El principio activo está presente en cantidades que oscilan ampliamente de aproximadamente 6,25 mg a aproximadamente 150 mg, preferentemente
20 que oscilan de aproximadamente 12,5 mg a aproximadamente 125 mg. El principio activo, por ejemplo, mesilato de neramexano en la forma de dosificación oral de la presente invención está normalmente presente en cantidades que oscilan de aproximadamente un 2 % en peso/peso a aproximadamente un 50 % en peso/peso. Preferentemente, las cantidades oscilan de aproximadamente un 2 % en peso/peso a aproximadamente un 40 % en peso/peso, más preferentemente de aproximadamente un 3 % en peso/peso a aproximadamente un 25 % en peso/peso.

25 **[0030]** La forma de dosificación de liberación inmediata tiene opcionalmente un recubrimiento aplicado o depositado sobre la superficie entera de un núcleo de liberación unitaria. La liberación inmediata del fármaco se logra por cualquiera de los diversos procedimientos conocidos en la técnica que incluyen el uso de una capa muy delgada o recubrimiento, que en virtud de su delgadez (es decir, inferior a aproximadamente 100 micrómetros) es
30 rápidamente penetrada por el líquido gástrico permitiendo el rápido lavado del fármaco.

[0031] En la presente invención, ejemplos de materiales de recubrimiento que se disgregan rápidamente y se dispersan incluyen lactosa y celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, polímeros hidrófilos tales como hidroxipropilmetilcelulosa, PVA, metacrilatos (por ejemplo, Eudragit® Rohm Pharma Polymer, Piscataway, NJ),
35 polímeros naturales tales como goma xantana, y combinaciones de los mismos (por ejemplo, Prosolv®, que contiene celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal). En formulaciones con un entorno libre de lactosa puede ser necesario dióxido de silicio coloidal, además del uso de celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel®. Estos materiales también pueden estar presentes como excipientes, además de agentes auxiliares comunes y aditivos o cargas que incluyen auxiliares de compresión, colorantes, aglutinantes, cargas, deslizantes y lubricantes (todos
40 farmacéuticamente aceptables).

[0032] En una realización preferida de la invención, la hidroxipropilmetilcelulosa se usa como material de recubrimiento. El material de recubrimiento opcional está presente en cantidades que oscilan de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, preferentemente de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 60 mg, más
45 preferentemente de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 40 mg. En una realización preferida, las composiciones contienen de aproximadamente un 2 % en peso/peso a aproximadamente un 5 % en peso/peso de material de recubrimiento que contiene hidroxipropilmetilcelulosa; más preferentemente de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 4 % en peso/peso de material de recubrimiento que contiene hidroxipropilmetilcelulosa.

50 **[0033]** Las cargas o disgregantes actúan modificando el patrón de disolución. Ejemplos de tales cargas incluyen lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, Prosolv®, hidroxipropilmetilcelulosa, y combinaciones de los mismos. La lactosa monohidratada, cuando se usa, compensa los componentes menos solubles de la composición, actuando así de disgregante, mientras que la celulosa microcristalina y la carga de tipo similar cuando se emplean en un entorno sin lactosa pueden requerir disgregantes adicionales tales como croscarmelosa sódica. Los
55 disgregantes en las formas de dosificación pueden contener adicionalmente un excipiente para soportar la disgregación de la formulación. Un experto en la materia reconoce que estos excipientes pueden estar basados en almidón, basados en celulosa o basados en pirrolidona, o un derivado de los mismos, en cantidades que oscilan de aproximadamente un 0,2 a un 10 %.

60 **[0034]** Si se usan hidroxipropilmetilcelulosa o etilcelulosa en un comprimido de matriz, las velocidades de disolución son mucho más lentas que la velocidad de liberación inmediata dirigida. Esto es debido a los comprimidos de matriz hidrófoba que resultan cuando estos polímeros liberan el fármaco por mecanismo de erosión de polímeros. Como la erosión de una matriz hidrófoba es muy lenta, la velocidad de disolución del principio activo fácilmente soluble también es lenta.

65

[0035] En las formas de dosificación de la invención, la celulosa microcristalina (MCC) se usa como carga en ausencia de lactosa monohidratada. La MCC está presente en una cantidad que oscila de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1.600 mg, preferentemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.200 mg por dosis unitaria. Las composiciones contienen de aproximadamente un 20 % en peso/peso a aproximadamente un 95 % en peso/peso de celulosa microcristalina; más preferentemente de aproximadamente un 60 % en peso/peso a aproximadamente un 90 % en peso/peso. La celulosa microcristalina proporciona los perfiles de disolución deseados con propiedades de formulación y procesamiento aceptables o mejorados. Un experto en la materia reconocerá que estas formulaciones basadas en celulosa microcristalina contienen disgregantes. Los disgregantes son excipientes basados en almidón, basados en celulosa o basados en pirrolidona, o basados en un derivado de cualquiera de los anteriores, en cantidades que oscilan de aproximadamente el 0,2 al 10 % en peso/peso.

[0036] Excipientes adicionales tales como talco (un antiadherente), almidón, fosfato de dicalcio, manitol, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, glicolato sódico de almidón, también pueden usarse en combinación. El uso de los disgregantes o cargas solubles permite la rápida disgregación de los comprimidos exponiendo una gran área superficial y conduciendo al fármaco a una disolución más rápida del fármaco.

[0037] Adicionalmente, las formas de dosificación contienen excipientes que forman menos de un 3,0 % de aducto, preferentemente menos de un 2,5 %, incluso un 0 % en formulaciones sin lactosa. Un experto en la materia reconocerá que sustancias tales como memantina y aductos de neramexano resultan de una reacción de Maillard. Aductos, tales como la lactosa u otros aductos de azúcar reductores, pueden formarse con las aminas en derivados de adamantano.

[0038] Los comprimidos según la presente invención pueden prepararse por técnicas convencionales de mezcla, trituración y formación de comprimidos que son muy conocidos en la industria de las formulaciones farmacéuticas. El comprimido de liberación inmediata, por ejemplo, puede fabricarse por compresión directa por punzones y matrices acoplados a una prensa de formación de comprimidos, expulsión o moldeo por compresión, granulación seguida de compresión, o formación de una pasta y extrusión de la pasta en un molde o cortando el extruido en longitudes cortas, seguidas de compresión. Como se ha mencionado anteriormente, el componente de liberación inmediata puede aplicarse como recubrimiento sobre el núcleo por pulverización, inmersión o recubrimiento en paila, o como una capa adicional por formación de comprimidos o compresión. Preferentemente, el procedimiento usado para preparar comprimidos es la compresión directa de la mezcla. Generalmente, la combinación directa es un procedimiento difícil, y pueden producirse problemas tales como segregación de muestras, baja compresibilidad y puede producirse baja uniformidad del contenido. Sin embargo, ninguna de las formulaciones descritas en la presente invención ni el procedimiento para prepararlas presentan estos problemas, o tales problemas son sustancialmente menos significativos. Los procedimientos espectroscópicos de IR cercano mostraron buena distribución del fármaco en los comprimidos.

[0039] Cuando los comprimidos se preparan por compresión directa, la adición de lubricantes puede ser útil y es algunas veces importante para promover el flujo de polvo y para prevenir el "decapado" del comprimido (la rotura de una porción del comprimido) cuando se libera la presión. Lubricantes útiles son estearato de magnesio y aceite vegetal hidrogenado (preferentemente triglicéridos hidrogenados y refinados de ácidos esteáricos y palmíticos). En una realización preferida, el estearato de magnesio se usa como lubricante en una cantidad de aproximadamente 0 mg a aproximadamente 6 mg, preferentemente de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 4,0 mg. En una realización preferida, las composiciones contienen de aproximadamente un 0 % en peso/peso a aproximadamente un 2 % en peso/peso de estearato de magnesio; más preferentemente de aproximadamente un 0,2 % en peso/peso a aproximadamente el 0,5 % en peso/peso de estearato de magnesio. Excipientes adicionales pueden añadirse para potenciar la dureza de los comprimidos, fluidez del polvo y para reducir la friabilidad de los comprimidos y adherencia a la pared de la matriz.

[0040] La dureza de los comprimidos está linealmente afectada por diferentes fuerzas de compresión, forma y tamaño del comprimido. A medida que aumentan las fuerzas de compresión (kN), hay un aumento lineal en la dureza del comprimido (Kp). Preferentemente, los valores de dureza oscilan de aproximadamente 3 a aproximadamente 40 Kp, más preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 30 Kp. Además, a menor compresión, y así menores valores de dureza, por ejemplo, inferiores a 3 Kp, el grabado bajo relieve del logo e identificación del producto tuvo "fallas por adherencia", haciéndolos difíciles de leer y estéticamente menos agradables. A mayores valores de compresión y dureza, las fallas por adhesión se eliminaron sin afectar la disolución en 30 minutos.

[0041] La concentración en plasma de las formulaciones de liberación inmediata de dosis proporcional de neramexano tienen un tiempo de concentración máxima en plasma ($T_{m\acute{a}x}$) que oscila de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 horas, promediando más frecuentemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 7 horas, y una tasa de liberación *in vitro* superior a aproximadamente un 80 % en aproximadamente 60 minutos, más preferentemente en aproximadamente 30 minutos.

[0042] Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención permiten composiciones de dosis proporcional y

la modificación de la $C_{\text{máx}}$ cambiando la concentración de la formulación sin afectar sustancialmente el $T_{\text{máx}}$ del fármaco. Las formulaciones de liberación inmediata de 30 minutos descritas en la presente invención proporcionan el $T_{\text{máx}}$ deseado sin comprometer el pico inicial ($C_{\text{máx}}$), que es característico de sales de memantina o neramexano.

- 5 **[0043]** Además, una larga $T_{1/2}$ permite tanto administración dos veces al día, como preferentemente una vez al día, para una forma de dosificación de liberación inmediata y alcanzar una $C_{\text{máx}}$ relativamente alta que se considera esencial para la eficacia farmacológica del producto. Si la forma de dosificación de neramexano se administra dos veces al día, estando separada la administración aproximadamente 4 horas, el $T_{\text{máx}}$ promedio es aproximadamente 8 horas $\pm$ 2 horas. Además, la proporcionalidad de dosis permite el ajuste ascendente de la dosis empezando con
10 menores dosis para el paciente usando una composición de formulación esencialmente idéntica y variando esencialmente solo el contenido en peso de memantina o neramexano para lograr diferentes concentraciones.

- [0044]** Según la presente invención, una composición farmacéutica de liberación inmediata se proporciona para la administración diaria una vez o, si se prefiere, dos veces al día, de neramexano o un isómero óptico,
15 diaestereómero, enantiómero, hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente su sal de mesilato, a un animal humano o sujeto.

- [0045]** En una realización alternativa de la invención, el rápido perfil de disolución de los comprimidos permite disoluciones bebibles para pacientes incapaces de ingerir comprimidos.
20

- [0046]** Las formulaciones de neramexano de la invención son adecuadas para el tratamiento de enfermedades del SNC, que incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia por SIDA (patente de EE.UU. n° 5.506.231, véase también Parsons y col., Neuropharmacology 1999 Jun;38(6):735-67), dolor neuropático (patente de EE.UU. n° 5.334.618), isquemia cerebral, epilepsia, glaucoma,
25 encefalopatía hepática, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, depresión (patente de EE.UU. n° 6.479.553), discinesia tardía, malaria, virus de Borna, hepatitis C (patentes de EE.UU. n° 6.034.134 y 6.071.966). Patologías adicionales para cuyo tratamiento la memantina es adecuada se desvelan en las patentes de EE.UU. n° 5.614.560 y 6.444.702. Por consiguiente, la presente invención proporciona además un procedimiento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de trastornos del SNC en un sujeto humano o animal, procedimiento que incluye
30 administrar al sujeto una composición según la presente invención.

- [0047]** Como se usa en el presente documento, “formación de aductos” se refiere a la formación de un compuesto con una formulación particular de una composición por una reacción en fase sólida. El término general “aducto” para un compuesto, también llamado un compuesto de adición, resulta de la combinación directa de dos o más
35 compuestos diferentes. Por ejemplo, en la presente invención, la formación de aductos de lactosa puede producirse con formulaciones que contienen lactosa. Tal formación de aductos se quita de la eficacia del producto y aumenta los riesgos de otros efectos secundarios.

- [0048]** Como se usa en el presente documento, una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar un estado, trastorno o afección, es suficiente para efectuar tal tratamiento. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, condición física y sensibilidad del mamífero que va a tratarse. Según la presente invención, en una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de memantina es una cantidad eficaz para tratar trastornos del SNC, que incluyen enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson. Otros usos incluyen, pero
45 no se limitan a, el tratamiento de demencia y depresión. La cantidad eficaz del fármaco para acción farmacológica, y por tanto, la concentración del comprimido, depende de la propia enfermedad, por ejemplo, en enfermedad de Alzheimer, el paciente se administra inicialmente a 5 mg de dosis y la dosificación se aumenta progresivamente a 10 mg dos veces al día hasta 20 mg una vez al día. Ajustes ascendentes de la dosis similares, pero que empiezan a partir de cantidades base mayores (por ejemplo, valores base que empiezan a aproximadamente 12 a
50 aproximadamente 15 mg, ajustando de forma ascendente la dosis a aproximadamente 80 mg) son útiles para el alivio de dolor, por ejemplo, dolor neuropático. Tal ajuste de la dosis puede facilitarse proporcionando una selección de comprimidos que representan dosis convencionales o comunes, por ejemplo, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg de dosis de sustancia activa. Por tanto, es importante tener una formulación de dosis proporcional.

- [0049]** Como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a biológicamente o farmacológicamente compatible para uso *in vivo*, y preferentemente significa autorizado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

- [0050]** Como se usa en el presente documento, el término “tratar” y sus derivados se usan en el presente documento para significar atenuación o alivio en un mamífero hipertenso o en un mamífero que padece un trastorno del SNC, por ejemplo, demencia o enfermedad de Parkinson. El término “tratar” puede significar atenuar o aliviar la intensidad y/o duración de una manifestación de enfermedad experimentada por un sujeto en respuesta a un estímulo dado (por ejemplo, presión, lesión de tejido, temperatura fría, etc.). Por ejemplo, en relación a la demencia,
65 el término “tratar” puede significar atenuar o aliviar el deterioro cognitivo (tal como deterioro de la memoria y/u

orientación) o deterioro del funcionamiento global (actividades de la vida diaria, AVD) y/o ralentizar o invertir el deterioro progresivo en las AVD o deterioro cognitivo. Dentro del significado de la presente invención, el término “tratar” también indica detener, retrasar la aparición (es decir, el periodo antes de la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar una enfermedad. El término “proteger” se usa en el presente documento para significar prevenir, retrasar o tratar, según convenga, el desarrollo o duración o agravación de una enfermedad en un sujeto. Dentro del significado de la presente invención, la demencia está asociada a un trastorno del SNC, que incluye, sin limitación, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer (EA).

- 10 **[0051]** El término “fallas por adherencia” se refiere al desprendimiento de material (tal como un fragmento de película) de la superficie de un comprimido tras el contacto con otro objeto y su adherencia a la superficie del otro objeto (tal como otro comprimido o un utillaje) (véase Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, volumen 3, editado por H. A. Lieberman y L. Lachman, pág. 101 y 272 (Marcel Dekker, Inc. 1982)). Las fallas por adherencia pueden producirse, por ejemplo, cuando los comprimidos se comprimen o ruedan. El material eliminado puede oscurecer o borrar logos, monogramas, escritura y numeración que se pretendía que apareciera sobre la superficie del comprimido.

- 20 **[0052]** El término “de dosis proporcional” como se usa en el presente documento se refiere a la relación entre la dosis de un fármaco y su biodisponibilidad. Por ejemplo, en la presente invención, dos veces la misma composición para preparar una forma de dosificación que administrará dos veces el fármaco proporcionará la misma biodisponibilidad (es decir, ABC y $C_{máx}$) que una dosis de la forma de dosificación. La proporcionalidad de dosis de la presente invención se aplica a un amplio intervalo de dosis como se ha tratado en detalle en el presente documento.

- 25 **[0053]** El término “aproximadamente” significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular como se ha determinado por un experto habitual en la materia, que dependerá en parte de cómo el valor se mida o determine, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, “aproximadamente” puede significar dentro de 1 o más de 1 desviación estándar, por práctica en la materia. Alternativamente, “aproximadamente” con respecto a las composiciones puede significar más o menos un intervalo de hasta el 20 %, preferentemente hasta el 10 %, más preferentemente hasta el 5 %. Alternativamente, particularmente con respecto a sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferentemente dentro de 5 veces, y más preferentemente dentro de 2 veces, de un valor. Si se describen valores particulares en la solicitud y reivindicaciones, a menos que se establezca de otro modo, el término “aproximadamente” significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular. Por ejemplo, cuando se refiere a un periodo de tiempo, por ejemplo, horas, los presentes valores ($\pm 20\%$) son más aplicables. Así, 6 horas puede ser, por ejemplo, 4,8 horas, 35 5,5 horas, 6,5 horas, 7,2 horas, además de las 6 horas usuales.

[0054] El término “entorno de uso” cuando se aplica a las formulaciones significa los líquidos gástricos de un paciente al que se administra la formulación o medio de disolución simulado.

40 Ejemplos

[0055] La presente invención se entenderá mejor por referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ejemplo de la invención, y no a modo de limitación.

45 EJEMPLO 1: Preparación de comprimidos de liberación inmediata

Materiales y procedimientos

- 50 **[0056]** Las siguientes tablas proporcionan la constitución de comprimidos de liberación inmediata que incluyen los componentes activos, agente de recubrimiento y otros excipientes para las formas de dosificación especificadas con periodos de tiempo de liberación diana específicos.

[0057] Las Tablas 1 y 2 proporcionan la preparación de comprimidos sin lactosa y contienen los mismos datos expresados respectivamente en términos absolutos (mg) o relativos (% en peso/peso).

55

Tabla 1. Formulaciones de dosis proporcional de 6,25 mg a 125 mg (sin lactosa) Composición de fórmula exacta (Composición en mg por comprimido)

Excipiente	6,25 mg	12,5 mg	25 mg	37,5 mg	50 mg	75 mg	100 mg	125 mg
Mesilato de neramexano	6,25	12,5	25,0	37,5	50,0	75,0	100,0	125,0
Celulosa microcristalina (Avicel® o ProSolv®)*	51,6	103,2	206,5	309,7	413,0	619,5	826,0	1032,5
Dióxido de silicio coloidal	0,6	1,3	2,5	3,8	5,0	7,5	10,0	12,5
Croscarmelosa sódica	3,1	6,3	12,5	18,8	25,0	37,5	50,0	62,5

Excipiente	6,25 mg	12,5 mg	25 mg	37,5 mg	50 mg	75 mg	100 mg	125 mg
Talco	0,6	1,3	2,5	3,8	5,0	7,5	10,0	12,5
Estearato de magnesio	0,2	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	5,0
Comprimido de núcleo total*	62,5	125,0	250,0	375,0	500,0	750,0	1000,0	1250,0
Recubrimiento (HPMC), Opadry o Sepifilm	2,5	5,0	10,0	15,0	20,0	30,0	40,0	50,0
Recubierto total	65	130	260	390	520	780	1040	1300
*El peso del núcleo puede ajustarse con cargas al +/- 10 % dependiendo de la densidad de carga.								

[0058] Para las formulaciones de dosis proporcional de la Tabla 1, el porcentaje en peso/peso para cada uno del principio activo y excipientes se identifican en la Tabla 2.

5 Tabla 2. Pesos en % en peso/peso de comprimido (sin lactosa), todas las concentraciones, incluyendo alta carga de fármaco)

Excipiente	Comprimidos de neramexano (6,25-150 mg)
Clorhidrato de memantina	0
Mesilato de neramexano	9,6
Celulosa microcristalina (Prosolv [®] , o Avicel [®] más dióxido de silicio coloidal)	79,4
Dióxido de silicio coloidal	1,0 (Avicel [®])
Croscarmelosa sódica	4,8
Talco	1,0
Estearato de magnesio	0,4
Recubrimiento (HPMC), Opadry o Sepifilm	3,8
Total	100,0%

[0059] Los lotes de prueba de cada uno de los comprimidos se prepararon según el procedimiento brevemente explicado a continuación.

10

[0060] *Preparación de mezcla para la formación de comprimidos (lactosa/MCC).* Aproximadamente la mitad de la cantidad de celulosa microcristalina y fármaco activo se dispuso en una mezcladora de cono de 20 ft³. Se cribó dióxido de silicio coloidal con el resto de la celulosa microcristalina a través de un tamiz de aproximadamente 0,71 mm y se añadió a la mezcladora de cono de 20 ft³. Los componentes se mezclaron durante 6 minutos con la barra intensificadora apagada. La lactosa monohidratada (cuando se introduce en la fórmula) y el talco se cribaron a través de aproximadamente 0,71 mm y se añadieron a la mezcladora de cono. Los contenidos de la mezcladora se mezclaron durante 20 minutos con la barra intensificadora apagada. El estearato de magnesio se cribó a través de un filtro de aproximadamente 0,8 mm y se añadió a la mezcladora de cono. La mezcla se mezcló durante cinco minutos adicionales con la barra intensificadora apagada. Un experto en la materia reconocerá que para la MCC y otras cargas el procedimiento anterior puede modificarse. Un experto en la materia reconocerá que también son aceptables los procedimientos de adición y mezcla alternos.

15

20

[0061] Durante el procedimiento de fabricación de los comprimidos, antes de la compresión en la forma de comprimido, un lote inicial de producto mezclado se mezcló durante 2 horas, con muestras obtenidas durante todo el periodo de tiempo. Las muestras se probaron para segregación.

25

[0062] *Compresión de comprimidos.* La mezcla se comprimió usando una prensa de comprimidos rotatoria. Los comprimidos se comprimieron a diferentes fuerzas de compresión que oscilaron de 5 a 25 Kp y se probaron para las propiedades físicas dureza, disolución, espesor, friabilidad y uniformidad de contenido. Para las pruebas de disolución, los comprimidos de diferente dureza se probaron usando el Aparato II de USP usando 900 ml de tampón a pH 1,2. Los comprimidos se pasaron a través de un despolvador de comprimidos y comprobador de metales después de la compresión. Entonces, los comprimidos se recubrieron en una paila de recubrimiento perforada.

30

[0063] Las pruebas también se realizaron para estudiar el efecto del recubrimiento sobre la disolución y estabilidad. Los comprimidos se recubrieron con el material Opadry (que contiene hidroxipropilmetilcelulosa). Se usó un aparato de prueba de disolución a 100 rpm para generar resultados. También son aceptables procedimientos de disolución alternativos, por ejemplo 50 rpm usando aparato de USP apropiado. Se recogieron muestras después de

35

diversos niveles de aumento de peso (basados en la cantidad de recubrimiento) y se probaron para disolución a 15, 30 y 45 minutos. Para determinar la estabilidad, los comprimidos recubiertos se pusieron en una cámara de condiciones aceleradas bajo 40 °C/75 % de HR en un plato abierto durante tres meses. La prueba de disolución se llevó a cabo a 15, 30 y 45 minutos.

5

Resultados y discusión

[0064] Las muestras obtenidas durante la prueba de mezcla de 2 horas no mostró separación de la mezcla perceptible. Los resultados mostraron que los componentes de fórmula permitieron la buena distribución de los principios activos y que, una vez combinados, el principio activo siguió uniformemente distribuido en toda la matriz del comprimido. El tiempo de mezcla de 20 minutos (400 revoluciones) se eligió como el tiempo de mezcla preferido. Se observó una falta de desplazamientos significativos en la distribución del tamaño de partícula independientemente del tiempo de mezcla, que indica que no tuvo lugar abrasión de partículas medibles durante la mezcla. Los resultados estuvieron perfectamente dentro de los límites de la prueba de uniformidad del contenido de USP para comprimidos.

[0065] Los resultados del efecto de la fuerza de compresión sobre la dureza del comprimido mostraron que a medida que aumentaba la fuerza de compresión (kN), también se produjo un aumento lineal en la dureza de los comprimidos (Kp). Similarmente, a medida que aumentaba la fuerza de compresión, hubo una disminución lineal en el espesor de los comprimidos (pulgadas). Un desarrollo desfavorable durante la compresión fue la aparición de pegajosidad de comprimidos. Los punzones inferiores se grabaron en relieve con la concentración de comprimido (5, 10 ó 20) y los punzones superiores con "FP". La pegajosidad a los punzones, particularmente la "P", se observó a menores fuerzas de compresión. La producción de comprimidos más duros eliminó la cuestión de pegajosidad.

[0066] Se evaluó adicionalmente el efecto de la dureza del comprimido sobre la disolución. Los datos mostraron que la dureza tiene un efecto sobre la disolución. Este efecto solo se observó durante el momento de tiempo de 15 minutos, que se refiere a la disgregación de los comprimidos. Se obtuvo liberación completa durante el momento de tiempo de 30 minutos. La especificación de la disolución propuesta para el producto no fue inferior al 80 % disuelto en 30 minutos. Basándose en los datos, la mayor dureza del comprimido requerida para evitar la pegajosidad no tendrá efecto sobre la especificación de disolución. Los datos para valores de dureza y disolución están presentes en las siguientes Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Disolución de comprimidos de núcleo de mesilato de neramexano de diferente dureza (sin carga de lactosa)

Dosis mg	12,5 mg		25 mg		50 mg	
Lote n° RD-	0943-1B		0903-144A		0903-144C	
Dureza (Kp)	6 kp	11 kp	13 kp	22 kp	21 kp	35 kp
Tiempo (min)	% disuelto					
15	105	104	96	96	101	99
30	106	107	101	99	109	103
60	102	105	101	100	110	107

35

Tabla 4. Disolución de comprimidos recubiertos de mesilato de neramexano

Dosis	12,5 mg	25 mg
Lote n° RD-	1033-29A	1033-4A
Dureza del núcleo de comprimido (Kp)	7-9	16-18
% disuelto		
15 min	100	103
30 min	102	103
60 min	102	103

[0067] La friabilidad del comprimido se probó ya que el producto se recubrió de película para enmascarar el sabor característico del fármaco. Generalmente, los valores de friabilidad fueron muy bajos, que indica buena integridad mecánica para los comprimidos. El contenido de comprimido se revisó para uniformidad, y en todos los casos los comprimidos tuvieron baja variabilidad en el contenido.

[0068] También se realizó la prueba de disolución inicial. Se deseó una disolución objetivo no inferior al 80 % en 30 minutos con el fin de respaldar una clasificación de clase 1 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) para el fármaco. Los comprimidos también mostraron disolución rápida (superior al 80 % en 30 minutos) incluso a dureza muy alta (20 Kp para comprimidos de 20 mg).

45

[0069] Los resultados del estudio también mostraron que el procedimiento de recubrimiento y el nivel de recubrimiento no tenían efecto sobre la disolución y estabilidad de los productos finales. No se observaron cambios significativos después de tres meses bajo condiciones extremas, demostrando la estabilidad de las formulaciones. El
5 procedimiento de mezcla en seco diseñado es muy resistente a la segregación de la mezcla y no es sensible a la distribución del tamaño de partícula del activo o mezcla. Los comprimidos mostraron buena integridad mecánica (con fuerza de compresión de 10 kN para comprimidos de 5 mg) y buena uniformidad del contenido.

[0070] Debe entenderse adicionalmente que todos los valores son aproximados, y se proporcionan para
10 descripción.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende (i) un principio activo que es neramexano o un isómero óptico, diaestereómero, enantiómero, hidrato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) una carga farmacéuticamente aceptable seleccionada de celulosa microcristalina, donde la celulosa microcristalina está presente en un intervalo de aproximadamente un 20 % en peso/peso a aproximadamente un 95 % en peso/peso, y (iii) un disgregante adicional, presentando dicha forma de dosificación proporcionalidad de la dosis, liberando dicho principio activo a una tasa superior al 80 % dentro de aproximadamente los 60 primeros minutos tras la entrada de dicha forma en un entorno de uso, y presentando un $T_{\text{máx}}$ promedio de 2 a 8 horas con una carga de principio activo de 2,5 a 150 mg, donde dicha forma de dosificación está libre de lactosa y en la que dicha forma de dosificación es un comprimido.
2. Una forma de dosificación según la reivindicación 1 que libera dicho principio activo a una tasa superior al 80 % dentro de los 30 primeros minutos tras la entrada en un entorno de uso, preferentemente a una tasa superior al 80 % dentro de los 15 primeros minutos tras la entrada en un entorno de uso.
3. Una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho principio activo es mesilato de neramexano.
4. Una forma de dosificación según la reivindicación 3, donde el mesilato de neramexano está presente en una cantidad de un 2 a un 50 % en peso/peso, preferentemente de un 2 a un 40 % en peso/peso, incluso más preferentemente de un 3 a un 25 % en peso/peso.
5. Una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además un recubrimiento farmacéuticamente aceptable.
6. Una forma de dosificación según la reivindicación 5, donde el recubrimiento farmacéuticamente aceptable contiene hidroxipropilmetilcelulosa o un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo.
7. Una forma de dosificación según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en la que el recubrimiento farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de un 2 a un 7 % en peso/peso, preferentemente de un 2 a un 5 % en peso/peso.
8. Una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además uno o más portadores, excipientes, antiadherentes, cargas, estabilizantes, aglutinantes, colorantes, disgregantes, deslizantes y lubricantes farmacéuticamente aceptables.
9. Una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de un 60 a un 90 % en peso/peso.
10. Una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene una dureza de 3 a 40 Kp, preferentemente de 4 a 30 Kp.
11. Una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en la que el lubricante es estearato de magnesio, en la que el estearato de magnesio está preferentemente presente en una cantidad de hasta un 2 % en peso/peso, incluso más preferentemente de un 0,2 a un 0,5 % en peso/peso.
12. Una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en demencia de Alzheimer leve, moderada y grave, enfermedad de Parkinson, demencia por SIDA, dolor neuropático, isquemia cerebral, epilepsia, glaucoma, encefalopatía hepática, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, depresión, discinesia tardía, malaria, virus de Borna y hepatitis C.
13. Uso de la forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en demencia de Alzheimer leve, moderada y grave, enfermedad de Parkinson, demencia por SIDA, dolor neuropático, isquemia cerebral, epilepsia, glaucoma, encefalopatía hepática, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, depresión, discinesia tardía, malaria, virus de Borna y hepatitis C.
14. Un método para la fabricación de una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende compresión directa.