

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 500**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2004 E 10184394 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2289489**

54 Título: **Composiciones que comprenden ciclohexilaminas y aminoadamantanos**

30 Prioridad:

05.11.2003 US 517981 P

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

15.10.2014

73 Titular/es:

**MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (100.0%)
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/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 507 500 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 ciclohexilaminas y aminoadamantanos.

5 Campo de la invención

5 [0001] La invención se refiere a formulaciones de compuestos farmacéuticos, tales como las ciclohexilaminas y aminoadamantanos que tienen propiedades antimicrobianas. En particular, se refiere a formulaciones acuosas con
10 cantidades reducidas de conservantes que permiten la administración segura y conveniente y la dosificación flexible y que, en el caso de formulaciones orales, son fáciles de tragar. Opcionalmente, las composiciones contienen componentes que proporcionan la estabilidad y estabilidad en almacén requeridas mientras que reducen o evitan la incrustación de la composición alrededor del cierre del recipiente que conduce a fugas y dificultad en abrir el recipiente.

15 Antecedentes de la invención

[0002] Tradicionalmente, las preparaciones farmacéuticas se preparan en forma de comprimido. En poblaciones particulares, tal forma es desventajosa. Por ejemplo, algunos pacientes pueden tener dificultad con la fina habilidad motora requerida para administrar formas orales y otros pueden tener dificultad al tragar una forma de dosificación
20 oral. Otro problema puede ser el de administrar una forma de dosificación oral a pacientes que no cumplen con las recomendaciones médicas y/o agresivos. También están disponibles productos farmacéuticos en disolución líquida para administración por vía oral. Una formulación líquida tiene dos ventajas importantes con respecto a los comprimidos: permite dosificación flexible, y no requiere tragar unidades de dosificación sólida, que puede ser difícil para muchos pacientes ancianos. La dosificación flexible, por ejemplo, puede recomendarse en la fase inicial de la
25 terapia para algunas sustancias, en las que una dosis de partida es frecuentemente una fracción de la dosis regular. En el caso de comprimidos, éstos tienen que romperse en mitades para la reducción de dosis, que de nuevo puede ser difícil de hacer para pacientes y puede producir dosificación incoherente.

[0003] Por otra parte, las formulaciones acuosas 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 saca una dosis de un recipiente típico, la porción restante de la formulación es vulnerable a la contaminación con organismos microbianos transmitidos por el aire. Después de la contaminación, la formulación tiene tendencia a crecimiento microbiano sustancial, en particular crecimiento de mohos, pero también crecimiento de levadura y bacterias. Por este motivo, las formulaciones líquidas de multi-dosis o semisólidas son
35 normalmente estabilizadas con uno o dos conservantes apropiados. En el caso de líquidos de multi-dosis, la preservación 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 dentro de un corto periodo de tiempo, normalmente dentro de algunos días. En cualquier caso, si una formulación acuosa se diseña para uso múltiple durante un periodo de semanas o incluso meses, debe incorporar un conservante para
40 garantizar la estabilidad microbiológica.

[0004] Los conservantes usados en composiciones farmacéuticas se consideran normalmente seguros porque presentan una baja toxicidad aguda y crónica. Sin embargo, se han asociado conservantes a reacciones alérgicas y pseudoalérgicas. Por ejemplo, algunas personas parecen ser particularmente sensibles a miembros de la familia de los parabenos (es decir, ésteres de alquilo 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 los conservantes. Además, algunos conservantes menos tolerables, tales como ciertos nitritos, se han abandonado por completo.

[0005] Otro problema particularmente asociado con las formulaciones acuosas orales es el sabor de la formulación. Con el fin de enmascarar un sabor amargo, frecuentemente se añaden edulcorantes. Sin embargo, edulcorantes tales como azúcar o sorbitol son conocidos por cristalizar alrededor del cierre del recipiente que hacen que se "bloquee". Estas sustancias se depositan sobre la abertura de la botella y las roscas de cierre, secándose posteriormente y tanto previniendo el cierre completo como previniendo la abertura del recipiente. En un intento por
55 rectificar este problema se añaden solubilizantes, sin embargo, pueden contribuir al cierre ineficaz debido a la resbaladidad de la disolución, causando la fuga con el transporte o almacenamiento, particularmente en posiciones invertidas o de lado.

[0006] Claramente, existe la necesidad de formulaciones farmacéuticas acuosas mejoradas, que incluyan formulaciones de ciclohexilaminas y aminoadamantanos, que no posean las desventajas de formulaciones existentes. En particular, existe la necesidad de formulaciones acuosas de ciclohexilaminas y aminoadamantanos que sean convenientes, seguras, tolerables y estables.

Resumen de la invención

[0007] Los presentes inventores han descubierto que las ciclohexilaminas y los aminoadamantanos presentan propiedades antimicrobianas y, por consiguiente, pueden formularse como composiciones farmacéuticas acuosas, que son acuosas y sin conservantes, o que contienen cantidades reducidas de conservantes, y que son, por tanto, más tolerables para los pacientes, en particular para aquellos pacientes que tienen una sensibilidad a los conservantes.

[0008] Específicamente, la invención se refiere al uso de un compuesto seleccionado de neramexano, sus isómeros ópticos, diaestereoisómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos como compuesto antimicrobiano en una composición farmacéutica acuosa que comprende un vehículo acuoso, en el que la composición es sin conservantes o en el que la composición comprende además un conservante, en el que la concentración del conservante es inferior a la concentración requerida para preservar eficazmente la composición de placebo correspondiente según el ensayo de eficacia de conservantes de la USP <51>. Composiciones adecuadas incluyen composiciones líquidas acuosas para uso oral o parenteral que comprenden un antagonista de receptores de NMDA seleccionado de neramexano, o una sal farmacéuticamente aceptable tal como mesilato de neramexano. Las composiciones se caracterizan adicionalmente porque están sustancialmente libres de conservantes.

[0009] Otras composiciones relevantes para su uso en la invención son para uso oral o parenteral que comprenden neramexano, o una sal farmacéuticamente aceptable tal como mesilato de neramexano y al menos un conservante, en las que la concentración del conservante es inferior a la concentración requerida para preservar eficazmente la composición de placebo correspondiente.

[0010] Las composiciones de la invención pueden presentarse convenientemente en recipientes de múltiples dosis con cierres de abrir y cerrar para permitir la fácil y flexible dosificación y administración.

Descripción detallada de la invención

[0011] Según la presente invención se proporciona una composición farmacéutica basada en líquido acuoso para la administración de neramexano, sus isómeros ópticos, diaestereómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos a un sujeto humano o animal, en la que la composición incluye neramexano, sus isómeros ópticos, diaestereómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos y está en disolución, suspensión o forma de gel.

[0012] Composiciones representativas de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades del SNC, que incluyen, pero no se limitan 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, accidente cerebrovascular, depresión (patente de EE.UU. n° 6.479.553) y discinesia tardía (Parsons y col., 1999), malaria, virus de Borna, hepatitis C (patentes de EE.UU. n° 6.034.134 y 6.071.966). Patologías adicionales se desvelan en las patentes de EE.UU. n° 5.614.560 y 6.444.702.

Principio activo farmacéutico

[0013] Uso de un compuesto seleccionado de neramexano, sus isómeros ópticos, diaestereómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos como compuesto antimicrobiano en una composición acuosa para uso farmacéutico que comprende un vehículo acuoso en el que la composición está libre de conservantes, o en el que la composición comprende además un conservante, en el que la concentración del conservante es inferior a la concentración requerida para preservar eficazmente la composición de placebo correspondiente.

[0014] Los compuestos de 1-aminociclohexano usados según la invención están seleccionados del grupo que consiste en:

1-amino-1,3,3,5-pentametilciclohexano (neramexano), isómeros ópticos, diaestereómeros, enantiómeros, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

[0015] El neramexano (1-amino-1,3,3,5-pentametilciclohexano) se desvela, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 6.034.134.

[0016] Según la invención, el neramexano puede aplicarse 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; sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos o inorgánicos, tales como sales de amonio cuaternario. 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 o bases 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.

[0017] La presente invención incluye adicionalmente todos los enantiómeros, diaestereómeros, racematos individuales, y otros isómeros de neramexano. La invención también incluye todos los polimorfos e hidratos de neramexano. Tales isómeros, polimorfos e hidratos pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como por cristalización de diferentes disolventes, por síntesis regioespecífica y/o enantioselectiva y resolución, basándose en la divulgación proporcionada en el presente documento.

[0018] El neramexano, y así las composiciones de la presente invención, son útiles para la prevención y/o tratamiento de varias enfermedades y afecciones que afectan el sistema nervioso central (SNC), que incluyen demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con el SIDA, dolor neuropático, epilepsia y depresión. Otras enfermedades en las que las composiciones son beneficiosas incluyen glaucoma, encefalopatía hepática, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, discinesia, malaria e infecciones virales tales como hepatitis C. En una realización preferida, las composiciones se usan para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia.

[0019] Opcionalmente, la composición puede comprender además otro principio activo que preferentemente no es un neramexano. Como se usa en el presente documento, un principio activo es un compuesto farmacéuticamente aceptable o mezcla de compuestos útil para el diagnóstico, prevención o tratamiento de un síntoma, enfermedad o afección. Los términos "compuesto activo", "principio activo", "fármaco" y "sustancia activa" pueden usarse indistintamente.

[0020] En una realización, este otro principio activo es eficaz en el tratamiento de afecciones o enfermedades relacionadas con el SNC. Estas afecciones pueden ser las mismas que las que van a tratarse por el neramexano, tal como enfermedad de Alzheimer u otros tipos de demencia; o pueden ser útiles para el tratamiento de otros síntomas y afecciones que están frecuentemente presentes en pacientes que padecen enfermedad de Alzheimer o demencia. Alternativamente, el otro principio activo puede ser adecuado para tratar efectos secundarios comunes de antagonistas de receptores de NMDA.

[0021] Por ejemplo, un paciente que padece enfermedad de Alzheimer puede también tener que tratarse con un agente antidepresivo, antipsicótico, antiparkinsoniano o sedante. Otras clases de fármaco de las que puede seleccionarse el otro principio activo incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como donepezilo, galantamina, rivastigmina o tacrina.

Formulación

[0022] Como se usa en el presente documento, composiciones farmacéuticas líquidas acuosas por definición incluyen disoluciones y dispersiones líquidas, tales como emulsiones, y formas semisólidas tales como suspensiones, cremas, pomadas y geles. Más preferentemente, la composición de la invención es una disolución líquida. Una composición líquida acuosa es una preparación líquida cuyo componente líquido principal es 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.

[0023] Tales composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los anteriores principios activos disueltos en un disolvente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente un agente enmascarador del sabor y opcionalmente un agente antimicrobiano y/o conservante. El componente enmascarador del sabor puede ser un edulcorante. El componente enmascarador del sabor puede comprender además un aroma. Un solubilizante también puede incluirse para abstener a los componentes de una tendencia a cristalizar. Excipientes opcionales adicionales que pueden añadirse incluyen disolventes, aromatizantes, vehículos, agentes estabilizantes, aglutinantes, colorantes, antioxidantes y tampones (todos farmacéuticamente aceptables).

[0024] El principio activo es neramexano y sus isómeros ópticos, diaestereómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, HCl o mesilato. El principio activo puede estar presente en cantidades que oscilan ampliamente de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 5 % en peso/volumen, particularmente que oscilan de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 2 % en peso/volumen basado en el volumen total de la disolución. En otra realización, el principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,2 % en peso/volumen (2 mg/ml). En otra realización, el principio activo está presente en

aproximadamente el 0,5 % en peso/volumen (5 mg/ml). En otra realización más, el principio activo está presente en aproximadamente el 1,0 % en peso/volumen (10 mg/ml). En otra realización, el principio activo está presente en aproximadamente el 2,0 % en peso/volumen (20 mg/ml).

5 **[0025]** Según una de las realizaciones, la composición comprende neramexano, o una sal de neramexano, opcionalmente mesilato de neramexano.

10 **[0026]** Aunque la eficacia antimicrobiana puede diferenciarse algo entre el neramexano y sus sales respectivas, se ha observado que, en general, concentraciones de menos de aproximadamente 1 mg/ml no son tan eficaces en preservar las formulaciones acuosas líquidas. La notable actividad antimicrobiana es típica a una concentración de aproximadamente 1-2 mg/ml, y se hace más marcado a concentraciones de aproximadamente 5 mg/ml.

15 **[0027]** En una composición en la que el mesilato de neramexano se selecciona como principio activo, la concentración de fármaco en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. Una concentración en el intervalo de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml proporciona tanto preservación eficaz como dosificación conveniente.

20 **[0028]** Según la invención, las composiciones acuosas que comprenden neramexano pueden formularse sin conservantes, y preferentemente también sin excipientes que tienen actividad antimicrobiana. Sorprendentemente, se ha encontrado que el neramexano presenta actividad antimicrobiana significativa a concentraciones que son útiles para fines de formulación farmacéutica.

25 **[0029]** En una realización, la composición de la invención es sin conservantes. En este contexto, sin conservantes significa que los conservantes no son detectables en la composición, o solo en concentraciones que se consideran generalmente irrelevantes con respecto a cualquier efecto de preservación.

30 **[0030]** Según la presente invención, los conservantes se definen como excipientes que tienen actividad antimicrobiana sustancial. Actividad antimicrobiana sustancial significa que la actividad es suficiente para garantizar la calidad microbiológica de un producto a baja concentración, tal como a concentraciones del 2-3 % (peso/volumen) o menos, o a una concentración a la que el conservante es fisiológicamente aceptable en relación con el volumen en que el producto se administra.

35 **[0031]** En otra realización, la composición comprende al menos un conservante, pero a una concentración que es insuficiente para preservar eficazmente la composición de placebo correspondiente. Como se usa en el presente documento, una composición de placebo es una formulación que está sustancialmente libre de principios activos. Una composición de placebo correspondiente se define como una composición libre de fármaco cuyas propiedades y otros componentes son ampliamente los mismos que aquellos de la composición de referencia que contiene el fármaco.

40 **[0032]** Si una composición se preserva eficazmente o no se determina con el ensayo de eficacia de conservantes (USP <51>), en la que cinco organismos de exposición se prueban a intervalos de tiempo definidos, dependiendo de la categoría del producto. Realizadas en series apropiadas, tales pruebas también pueden realizarse con el 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 según la invención. Por ejemplo, puede encontrarse que, con el fin de preservar eficazmente una composición de placebo particular con ácido sórbico, el conservante debe estar presente a una concentración de al menos aproximadamente el 0,1 % (peso/volumen). En este caso, la composición de referencia que comprende el neramexano, si es una composición de la invención, podría contener ácido sórbico a una concentración sustancialmente menor, tal como aproximadamente el 0,05 % (peso/volumen) o menos. En otra realización, la concentración del conservante se selecciona para ser no superior a aproximadamente un quinto, y más preferentemente no superior a aproximadamente un décimo, de la concentración necesaria para preservar eficazmente una composición de placebo correspondiente.

55 **[0033]** Como la calidad microbiológica de la composición de la invención se garantiza completamente o en parte por el propio compuesto activo, la composición es potencialmente superior a formulaciones convencionales en términos de tolerabilidad y seguridad.

60 **[0034]** Conservantes representativos en tales preparaciones farmacéuticas pueden incluir metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio, ácido propiónico, propionato de sodio, ácido sórbico, sorbato de potasio, bronopol, clorbutol, alcohol bencílico, fenol, tiomersal, cetilpiridinio y cloruro de benzalconio, por mencionar solo algunos. Las concentraciones y condiciones a las que los conservantes previenen eficazmente el crecimiento microbiano pueden diferenciarse ampliamente y se entienden en la materia. Por ejemplo, el metilparabeno es normalmente eficaz a una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 0,2 % (peso/volumen), mientras que el propilparabeno puede incorporarse a una concentración de solo aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 0,03 % (peso/volumen) para producir el mismo efecto conservante. El pH del líquido que va a preservarse también puede desempeñar una función importante. Por ejemplo, el ácido sórbico, potasio sorbato, ácido benzoico y benzoato de sodio son mucho más eficaces a un pH ácido que en

entornos neutros.

[0035] En una realización se usa una combinación de metilparabeno:propilparabeno en una relación de 10:1. En ciertas realizaciones, el metilparabeno está presente en cantidades que oscilan ampliamente de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 2,0 % en peso/volumen, opcionalmente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1,0 % en peso/volumen, más particularmente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso/volumen. En ciertas realizaciones, el propilparabeno está presente en cantidades que oscilan ampliamente de aproximadamente el 0,005 % a aproximadamente el 0,02 % peso/volumen, opcionalmente de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente el 0,01 % en peso/volumen, más particularmente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % en peso/volumen.

[0036] Otros excipientes que normalmente no se clasifican como conservantes pueden poseer actividad antimicrobiana a concentraciones algo mayores tales como superiores al 15 o 20 % (v/v), por ejemplo, etanol. Sin embargo, en formulaciones que contienen cantidades sustanciales de cualquiera de estos excipientes, el uso de otros conservantes puede no ser necesario.

[0037] En una composición diseñada para administración por vía oral, se recomienda incorporar uno o más excipientes que mejoran el sabor de la formulación. Esto es particularmente cierto para mesilato de neramexano. Por ejemplo, al menos un edulcorante puede incorporarse. Además, pueden añadirse uno o más excipientes seleccionados del grupo de aromas, potenciadores del aroma y agentes enmascaradores del sabor.

[0038] Los edulcorantes, como se usa en el presente documento, son compuestos naturales o sintéticos que tienen un sabor dulce y son fisiológicamente aceptables. Ejemplos importantes de edulcorantes naturales incluyen azúcares comunes y alcoholes de azúcar tales como sacarosa, glucosa, fructosa, maltosa, maltitol, xilitol, lactitol, manitol y sorbitol. Preferentemente, un alcohol de azúcar se usa para mejorar el aroma de la composición de la invención, en particular sorbitol. Un intervalo útil de concentración para sorbitol u otros azúcares y alcoholes de azúcar es de aproximadamente el 5 % (peso/volumen) a aproximadamente el 40 % (peso/volumen), y más preferentemente aproximadamente el 10-30 % (peso/volumen).

[0039] 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, neohesperidina dihidrocalcona y aspartamo, además de cualquier otro edulcorante cuya seguridad se establezca en uso humano. Concentraciones apropiadas dependen del edulcorante individual que se selecciona.

[0040] La composición farmacéutica oral de la invención puede estar en forma de una forma "de sabor enmascarado" o "de sabor neutro". Como ciertas formas del principio activo pueden tener sabor amargo, las disoluciones pueden contener cualquier edulcorante y/o aromatizante farmacéuticamente aceptable. Los aromatizantes pueden usarse según sea necesario, que incluyen, por ejemplo, menta natural nº 104, cereza artificial nº 10641, uva artificial nº 255, naranja N&A 583K o chicle de uva artificial nº 998. Éstos están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Virginia Dare (Brooklyn, NY). En una realización, los aromatizantes se añaden en una concentración que oscila de aproximadamente el 0,04 a aproximadamente el 5 % en peso/volumen, preferentemente de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 2,0 % en peso/volumen, lo más preferido en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % en peso/volumen a la formulación final. En otra realización, una concentración de aromatizante de aproximadamente el 0,5 % es la cantidad más preferida. En otra realización, la concentración de aromatizante de aproximadamente el 1 % en peso/volumen con respecto a la formulación final es la cantidad más preferida.

[0041] Potenciadores del aroma útiles para poner en práctica la invención pueden ser normalmente potenciadores del dulzor, tales como inositol. Por ejemplo, el agente enmascarador del sabor puede seleccionarse del grupo de gomas naturales o sintéticas fisiológicamente aceptables.

[0042] Para calidad de producto reproducible y estabilidad fidedigna se prefiere adicionalmente que la composición se ajuste a un pH específico incorporando uno o más excipientes apropiados seleccionados del grupo que consiste en ácidos, bases y sales de ácido y alcalinas fisiológicamente aceptables. Por ejemplo, la combinación de ácido cítrico y citrato de sodio puede usarse para tamponar el pH de la composición a un valor seleccionado en el intervalo de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 8. Más preferentemente, el pH se ajusta a un valor de aproximadamente pH 5,5 a aproximadamente pH 7. Se usan uno o más tampones según sea necesario, pero preferentemente en cantidades que oscilan de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml. Por ejemplo, el ácido cítrico puede estar presente en una cantidad que oscila ampliamente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 0,4 % en peso/volumen, preferentemente en una cantidad que oscila de aproximadamente el 0,15 al 0,23 % en peso/volumen, lo más preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 0,19 % en peso/volumen. El citrato de sodio puede estar presente en una cantidad que oscila ampliamente de aproximadamente el 0,75 a aproximadamente el 2 % en peso/volumen, preferentemente de aproximadamente el 0,84 a aproximadamente el 1,0 % en peso/volumen, lo más preferido en una cantidad de aproximadamente el 0,88 % en peso/volumen.

5 **[0043]** Otros excipientes que se usan rutinariamente en formulaciones farmacéuticas pueden incorporarse como pueda parecer apropiado para ajustar la composición a los requisitos específicos de un candidato a fármaco particular, o a un uso específico o población diana. Ejemplos de excipientes potencialmente adecuados son espesantes tales como gomas solubles que incluyen carragenina, alginato, xantana y ésteres de celulosa solubles; agentes colorantes; estabilizadores, tales como antioxidantes, o inhibidores de la cristalización, tales como glicerol, propilenglicol o polivinilpirrolidona.

10 **[0044]** La formulación de la presente invención también contiene solubilizantes que sirven para potenciar la solubilidad de los parabenos, sorbitol y aromatizantes, y así sirven 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 en el transporte o tras la inclinación durante el almacenamiento o uso. Solubilizantes apropiados incluyen propilenglicol, polietilenglicol y glicerina. Preferentemente se usa glicerina. Las cantidades preferidas usadas serán específicas para cada formulación. Los solubilizantes pueden usarse en cantidades que generalmente oscilan de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. Por ejemplo, el propilenglicol, cuando se usa, está presente en una cantidad que oscila ampliamente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 4 % en peso/volumen, preferentemente de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 3 % en peso/volumen, lo más preferido en una cantidad de aproximadamente el 2,5 %. El glicerol, cuando se usa, está presente en una cantidad que oscila ampliamente de aproximadamente el 8 a aproximadamente el 12 % en peso/volumen, preferentemente de aproximadamente el 9 a aproximadamente el 11 % en peso/volumen, lo más preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 10 % en peso/volumen. El uso de un solubilizante puede afectar el pH de la disolución. En ese caso, el pH debe ajustarse para estar en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5, lo más preferentemente aproximadamente 5,5.

25 **[0045]** En una realización preferida, el vehículo para la formulación puede ser agua purificada o mezclas de agua y etanol. Preferentemente se usan disolventes c.s.p. En ciertas realizaciones, la disolución oral del mesilato de neramexano está en cuatro concentraciones, 2 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml y 20 mg/ml. Cualquier frasco apropiado conocido en la técnica puede usarse para envasar. Puede usarse cualquier cierre de tapa roscada adecuado, preferentemente, un cierre de tapa roscada a prueba de niños con un sello laminado activado por calor. Preferentemente, el envase para las disoluciones orales incluye seis configuraciones, frascos de forma oblonga de PET ámbar de 120 ml, 360 ml y 480 ml con una tapa sellada por calor a prueba de niños o frascos de vidrio marrón redondos de 20 ml, 50 ml y 100 ml con un cuentagotas y tapa de cierre.

35 **[0046]** Además de la alta estabilidad microbiológica de la composición que se ha tratado anteriormente en detalle, es otra ventaja de la invención que la composición pueda fabricarse fácilmente y económicamente usando equipo convencional. El neramexano está normalmente disponible en formas de sales que son solubles en agua, tales como mesilato de neramexano. Lo mismo es cierto para muchos otros excipientes preferidos mencionados en el presente documento, de manera que la composición puede normalmente prepararse a partir del compuesto activo, los excipientes sólidos y agua purificada mezclando simplemente los componentes bajo algo de agitación. En la mayoría de los casos no será necesario calentamiento u homogenización. En otros casos, dependiendo de la selección específica de excipientes, puede recomendarse algo de calentamiento.

45 **[0047]** En una composición diseñada para uso parenteral, los excipientes, y en particular el agua, deben ser estériles (por ejemplo, agua para inyección) o tener un bajo nivel de contaminación microbiana (bio-carga). El procedimiento de fabricación debe diseñarse, validarse y realizarse para garantizar el nivel de alta calidad que generalmente se requiere para productos parenterales, y para cumplir con las actuales normas de GMP. Normalmente, el procedimiento incluirá una etapa de esterilización del producto dentro de su recipiente final. Las normas y las orientaciones reguladoras referentes a la fabricación de productos estériles son muy conocidos para los expertos en esta materia.

50 **[0048]** Según una de las realizaciones, la composición se designa para administración por vía oral. En este caso, la composición se envasa preferentemente en recipientes que contienen una pluralidad de dosis. Recipientes apropiados contendrán un volumen en el intervalo de aproximadamente 5 ml o 5 g a aproximadamente 1.000 ml o 1.000 g, y más preferentemente de aproximadamente 10 ml (o g) a aproximadamente 500 ml (o g). El volumen se selecciona en consideración de la concentración de la formulación específica y el periodo de tiempo para el que el producto va a usarse. Por ejemplo, un recipiente puede seleccionarse para alojar la medicación necesaria para varios días, semanas o meses. En una de las realizaciones preferidas, el recipiente se selecciona para contener medicación suficiente durante al menos aproximadamente 4 semanas. En otra realización, el recipiente se selecciona para contener aproximadamente 50 ml (o g), aproximadamente 100 ml (o g), aproximadamente 200 ml (o g), aproximadamente 250 ml (o g), o aproximadamente 500 ml (o g).

65 **[0049]** Recipientes apropiados pueden ser de vidrio o un material de plástico adecuado, tal como polipropileno o polietileno, y normalmente tendrán un sistema de cierre del recipiente que puede ser de abrir y cerrar. Opcionalmente, el sistema de cierre es a prueba de niños.

[0050] El recipiente puede comprender además un medio para medir y/o dispensar dosis definidas de la

composición. Un medio de medición convencional es, por ejemplo, un cuentagotas, es decir, un tubo de vidrio ajustado con una pera de caucho que está integrado en el cierre y se quita cuando se abre el recipiente. Alternativamente, un cuentagotas fijo puede integrarse en el cuello de la botella.

- 5 **[0051]** En otra realización, el sistema de cierre del recipiente comprende una cubeta de medida que proporciona marcas que indican la cantidad de líquido que va a tomarse para la dosis más común. Por ejemplo, las marcas pueden oscilar de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 10 ml, y más preferentemente de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml, o en lugar de volúmenes puede indicar la dosis en gramos de formulación, o en mg de principio activo. 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 está presente el recipiente.

Dosificación y administración

- 15 **[0052]** Una composición líquida acuosa representativa de la presente invención incluye una cantidad eficaz de neramexano para proporcionar de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, preferentemente de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, lo más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 mg/día. Pueden usarse dosis iniciales más pequeñas, eventualmente elevadas a al menos aproximadamente 10 mg dentro de los intervalos anteriormente mencionados. El fármaco puede administrarse una vez al día, dos veces al día o más frecuentemente.

- 20 **[0053]** La disolución formulada de la presente invención es preferentemente una disolución líquida sin azúcares, sin alcohol, sabrosa, suficientemente estable durante el uso a largo plazo.

Definiciones

- 25 **[0054]** Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco es una cantidad eficaz que demuestra una actividad deseada del fármaco. Según la presente invención, en una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de memantina es una cantidad eficaz para tratar trastornos del SNC, es decir, demencia o dolor neuropático.

- 30 **[0055]** 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 sanitaria del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

- 35 **[0056]** 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 se mide o determina el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 1 o más de 1 desviación estándar, por la práctica en la materia. Alternativamente, "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta el 20 %, preferentemente hasta el 10 %, más preferentemente hasta el 5 %, y más preferentemente todavía hasta el 1 % de un valor dado. 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, debe asumirse el término "aproximadamente" que significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular.

[0057] Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar adicionalmente la invención. Sin embargo, no deben interpretarse como que limitan el alcance de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1 (ejemplo comparativo)

- 55 **[0058]** Se disolvió clorhidrato de memantina (5,0 g) en agua purificada (Ph. Eur., 10 l) para preparar una disolución de 0,5 mg/ml. No se añadió conservante. La disolución se envasó en frascos de vidrio de 10 ml con cierres roscados. Se sacaron muestras para realizar la prueba para eficacia del conservante según Ph. Eur. La prueba implicó una exposición de las muestras a las siguiente especies:

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

- 65 **[0059]** La contaminación inicial y sus cambios en los 28 d posteriores se cuantificaron como unidades formadoras de colonias por ml (UFC/ml) como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1 – Resultados de la prueba antimicrobiana para disolución de HCl 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	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

5 **[0060]** Los resultados indican que la disolución probada no es microbiológicamente estable ya que no se preserva eficazmente contra la contaminación por mohos.

Ejemplo 2 (ejemplo comparativo)

10 **[0061]** Se disolvió mesilato de neramexano (5,0 g) en agua purificada (Ph. Eur., 10 l) para preparar una disolución de 0,5 mg/ml. No se añadió conservante. La disolución se envasó en frascos de vidrio de 10 ml con cierres roscados. Se sacaron muestras y se probaron como se describe en el Ejemplo 1. Los resultados de la prueba de exposición microbiana se facilitan como UFC/ml en la Tabla 2.

Tabla 2 - Resultados de la prueba antimicrobiana para disolución de mesilato de neramexano (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

15 **[0062]** De nuevo, los resultados indican que la disolución probada no es microbiológicamente estable. En este caso, no se preserva eficazmente contra la contaminación por levadura y mohos.

Ejemplo 3 Disolución acuosa de HCl de memantina (fuera del alcance de la invención)

20 **[0063]** Se prepararon disoluciones acuosas sin conservante de clorhidrato de memantina con concentraciones de 5 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml y 40 mg/ml usando agua purificada (Ph. Eur.). No se añadieron conservantes. Se sacaron muestras 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), Tabla 4 (para 10 mg/ml), Tabla 5 (para 20 mg/ml) y Tabla 6 (para 40 mg/ml).

25

Tabla 3 - Resultados de la prueba antimicrobiana para disolución 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 disolución 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

Tabla 5 - Resultados de la prueba antimicrobiana para disolución 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 disolución 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

- 5 **[0064]** Los resultados demuestran que todas las disoluciones probadas fueron microbiológicamente estables y se preservaron eficazmente contra la contaminación microbiana.

Ejemplo 4 Disolución acuosa de mesilato de neramexano

- 10 **[0065]** Se prepararon disoluciones acuosas sin conservante de mesilato de neramexano con concentraciones de 5 mg/ml, 10 mg/ml, 50 mg/ml y 250 mg/ml usando agua purificada (Ph. Eur.). No se añadieron conservantes. Se sacaron muestras y se probaron como se ha descrito en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran como UFC/ml en la Tabla 7 (para 5 mg/ml), Tabla 8 (para 10 mg/ml), Tabla 9 (para 50 mg/ml) y Tabla 10 (para 250 mg/ml).

15 Tabla 7 - Resultados de la prueba antimicrobiana para disolución 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 disolución 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 disolución 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 disolución 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

[0066] Los resultados demuestran que todas las disoluciones probadas fueron microbiológicamente estables y se preservaron eficazmente de la contaminación microbiana.

Ejemplo 5: Disolución oral de memantina (fuera del alcance de la invención)

[0067] Este ejemplo demuestra el procedimiento de preparación de una disolución oral de memantina. Los siguientes componentes en la Tabla 11 se combinaron según el procedimiento descrito a continuación.

Tabla 11. Constitución de la composición

Concentración	2 mg/ml	4 mg/ml
Componentes	% en peso/volumen (mg/ml entre paréntesis)	% en peso/volumen (mg/ml entre paréntesis)
HCl de memantina	0,20 (2)	0,40 (4,0)
Disolución de sorbitol, USP 70 %	30,00 (300)	30,00 (300)
Metilparabeno, NF	0,1 (1,00)	0,1 (1,00)
Propilparabeno, 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 menta natural n° 104	0,05 (0,50)	0,05 (0,50)
Ácido cítrico, USP	0,19 (1,92)	0,19 (1,92)
Citrato de sodio, USP	0,88 (8,82)	0,88 (8,82)
Agua purificada, USP	c.s.p.	c.s.p.

[0068] Para cada concentración de composición, agua purificada se calentó a 85 °C y luego se enfrió a 20-30 °C en un tanque de 1000 galones. En un tanque discontinuo separado, sorbitol al 70 % se mezcló con agua purificada, c.s.p. hasta aproximadamente 2500 l. A la disolución de sorbitol-agua se añadieron ácido cítrico y citrato de sodio y se mezclaron. Entonces se añadió glicerina, seguido de clorhidrato de memantina. En un tanque de 55 galones separado se mezcló una sub-disolución de propilenglicol, metilparabeno, propilparabeno y aroma de menta natural n° 104. Entonces, la sub-disolución se añadió al tanque discontinuo, que posteriormente se mezcló con c.s.p. 3785 l con el agua purificada del tanque de 1000 galones. La disolución final se enfrió por debajo de 30 °C, luego a 20-25 °C. La disolución se filtró, se envasó en frascos y luego se taparon.

[0069] Las formulaciones se probaron para sabor. El estudio de evaluación del sabor se realizó con cuatro sujetos sanos. Como la memantina tiene un sabor amargo característico, se les pidió a los sujetos se clasificaran la formulación. Cada sujeto tomó una cucharilla de té (aproximadamente 5 ml) de disolución y clasificó el producto del siguiente modo:

- Bueno: Sin sabor amargo y el sabor de la disolución es aceptable
- Malo: Sabor amargo
- Malo: El sabor de la disolución es inaceptable.

[0070] El sabor de tanto la formulación de 4 mg/ml como de 2 mg/ml fue bueno y falto de regusto amargo.

Ejemplo 6: Estabilidad de la disolución oral de memantina (fuera del alcance de la invención)

[0071] En el presente ejemplo, la estabilidad de las disoluciones preparadas en el Ejemplo 5 se probó para porcentaje de memantina, metilparabeno, propilparabeno, degradación y pH. El estudio de estabilidad del lote de prueba de 4 mg/ml se inició a 40 °C/75 % de humedad relativa usando botellas ámbar ovaladas de 120 cm³, 24/400 CRC con revestimiento por sellado térmico.

[0072] La estabilidad de las disoluciones se determinó usando un procedimiento de HPLC, usando un sistema de HPLC con inyector automático, controlador de temperatura de la columna, detector de UV y bomba de jeringa para HPLC para reactivos pos-columna. El fármaco eluido, que se derivatizó 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 empaqueta con octilsilano químicamente unido con ligando de fase inversa polar incorporado que utiliza tecnología

ES 2 507 500 T3

de partículas híbridas. El material de empaquetamiento es esférico poroso con tamaño de poro de 125 Å con un tamaño de 3,5 µm. Las condiciones de HPLC fueron las siguientes:

Columna:	Waters Xterra, RP8 HPLC, 3,0 x 100 mm, 3,5 µm o equivalente
Temperatura de la columna:	50 °C
Velocidad de flujo:	0,75 ml/min
Volumen de inyección:	20 µl
Detector de UV:	340 nm
Tiempo de ejecución:	5 minutos
Disolución de lavado del inyector:	Metanol:agua, [50:50 (v:v)] (recomendada)
Fase móvil:	0,1 % de TFA y 20 % (v/v) de acetonitrilo en agua

5 **[0073]** Las condiciones pos-columna fueron las siguientes:

Reactivo:	5 g/l de o-ftaldehído (OPA) y 5 ml/l de ácido 3-mercaptopropiónico (MPA) en 1:9 (v/v) de acetonitrilo:tampón borato 0,3 M a pH 10,4
Velocidad de flujo:	0,25 ml/min
Bobina de precalentamiento del reactivo:	1,575 µl (Alltech P/N: 35896)
Bobina del reactor:	700 µl (Alltech P/N: 35886)
Temperatura del reactor:	50 °C

[0074] Los datos se han resumido a continuación en la Tabla 12.

10

Tabla 12. Datos de estabilidad

Condiciones	Ensayo, HCl de memantina %	Ensayo, metilparabeno %	Ensayo, propilparabeno %	Productos de degradación %	pH
Temperatura / humedad relativa X meses					
Inicial	99,3	98,4	98,4	ND*	5,4
40 °C/75 % de HR x 1 m	100,6	100,7	100,3	ND	5,5
40 °C/75 % de HR x 3 m	102,1	98,2	98,3	ND	5,4
25 °C/60 % HR x 3 m	103,4	100,5	101,7	ND	5,4
40 °C/75 % de HR x 6 m	102,3	97,8	98,2	ND	5,5
25 °C/60 % de HR x 6 m	101,2	100,4	100,3	ND	5,5
*No detectado					

[0075] Se encontró que la formulación era todavía estable después de 6 meses. Los resultados del ensayo, pH y conservante muestran que los valores están entre el 90 y el 110 % mostrando excelente estabilidad de la disolución a condiciones aceleradas de 40 °C/75 % de humedad relativa durante seis meses. Además, no se detectan productos de degradación.

15

[0076] Aunque el lote de prueba mostró buenos resultados, se realizaron mediciones similares como un estudio de estabilidad en uso en el que los frascos se manipularon para imitar las condiciones en uso. 8 frascos de disolución oral de memantina, 4 mg/ml, se almacenaron a temperatura ambiente sin control de la humedad. Los frascos se abrieron diariamente (5 días/semana) durante 5 minutos para estimular las condiciones durante el uso normal. Después de 5 minutos, los frascos se cerraron. Las muestras se analizaron después de 2, 4 y 6 semanas para determinar el ensayo de antimicrobianos, parabenos, productos de degradación, pH y eficacia del conservante. Los resultados se muestran en la Tabla 13 a continuación.

25

Tabla 13. Datos de estabilidad en uso

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

[0077] La prueba de eficacia antimicrobiana se realizó para demostrar que las formulaciones contuvieron conservantes antimicrobianos para proteger la formulación del crecimiento microbiológico o de microorganismos que se introdujeron involuntariamente o posteriormente al procedimiento de fabricación. La prueba se realizó según USP <51> usando las condiciones de cultivo para inóculo especificadas en las condiciones de prueba.

30

5 **[0078]** La prueba de eficacia antimicrobiana (denominada después en el texto APE o eficacia antimicrobiana) se realiza como se describe en USP 26, The United States Pharmacopeial Convention, Inc. (Rockville, MD, 2002; pág. 2002 - 2004). La prueba se realiza en cinco recipientes bacteriológicos tapados estériles a los que se ha transferido un volumen suficiente de producto. Los organismos de prueba incluyen *Candida albicans* (ATCC n° 10231),
10 *Aspergillus niger* (ATCC n° 16404), *Escherichia coli* (ATCC n° 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC n° 9027),
15 *Staphylococcus aureus* (ATCC n° 6538). Cada recipiente se inocula con uno del inóculo preparado y normalizado, y se mezclan. La concentración de microorganismos de prueba que se añade al producto son de forma que la concentración final de la preparación de prueba después de la inoculación esté entre 1×10^5 y 1×10^6 ufc por ml de producto. Los recipientes inoculados se incuban a $22,5 \pm 2,5$ °C, y se muestrean en los intervalos apropiados especificados en la monografía. El número de ufc presentes en cada preparación de prueba se determina por el procedimiento de recuento en placa, especificado en la monografía, para los intervalos aplicables. Usando las concentraciones calculadas de ufc por ml presentes al inicio de la prueba, el cambio en los valores de \log_{10} de la concentración de ufc por ml para cada microorganismo se calcula a los intervalos de prueba aplicables, y los cambios se expresan en términos de reducciones logarítmicas. Los resultados se evalúan según la categoría de productos para productos orales hechos con bases o vehículo acuoso.

20 **[0079]** 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 enumeran en la Tabla 14 a continuación.

Tabla 14. Resultados de la prueba antimicrobiana para las muestras de estabilidad en uso

Inóculo: ATCC n°	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> AT CC 9027	<i>Escherichia coli</i> ATC C 8739	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404
	UFC/ml	UFC/ml	UFC/ml	UFC/ml	UFC/ml
	Reducción logarítmica	Reducción logarítmica	Reducción logarítmica	Reducción logarítmica	Reducción logarítmica
Inicial					
Tiempo inicial	1,8 X 10 ⁵	4,5 X 10 ⁵	8,0 X 10 ⁵	2,3 X 10 ⁵	1,5 X 10 ⁵
14 Días	<10	5,7	<10	<10	<10
28 Días	<10	5,7	<10	<10	<10
TA/2 semanas					
Tiempo inicial	1,8 X 10 ⁵	4,5 X 10 ⁵	8,0 X 10 ⁵	2,3 X 10 ⁵	1,5 X 10 ⁵
14 Días	<10	5,7	<10	<10	<10
28 Días	<10	5,7	<10	<10	<10
TA/4 semanas					
Tiempo inicial	1,8 X 10 ⁵	4,5 X 10 ⁵	8,0 X 10 ⁵	2,3 X 10 ⁵	1,5 X 10 ⁵
14 Días	<10	5,7	<10	<10	<10
28 Días	<10	5,7	<10	<10	<10
TA/6 semanas					
Tiempo inicial	1,8 X 10 ⁵	4,5 X 10 ⁵	8,0 X 10 ⁵	2,3 X 10 ⁵	1,5 X 10 ⁵
14 Días	<10	5,7	<10	<10	<10
28 Días	<10	5,7	<10	<10	<10

[0080] Los productos cumplieron los criterios de la USP <51> para eficacia antimicrobiana para todos los inóculos. Se encontró que el producto de disolución era estable durante todo el periodo de estudio basándose en la prueba de eficacia antimicrobiana.

5 Ejemplo 7: Anti-bloqueo de la tapa de disolución oral de memantina (fuera del alcance de la invención)

[0081] En el presente ejemplo se describe la selección del agente anti-bloqueo de la tapa.

[0082] Como se ha tratado anteriormente, se añadió disolución al 70 % de sorbitol como edulcorante a la formulación. Tiene una tendencia a cristalizar sobre las roscas de la tapa de la botella e interfiere con la eliminación de la tapa, produciendo el bloqueo de la tapa, o con el cierre hermético que pueda producir fuga. La glicerina reduce la tendencia del sorbitol a cristalizar.

[0083] Para determinar la concentración óptima de glicerina requerida para minimizar el bloqueo de la tapa para una formulación de 10 mg/ml de memantina se realizó un estudio de bloqueo de la tapa en una disolución de memantina del 1 % en peso/volumen (10 mg/ml) y 0,2 %, 2 mg/ml. Las composiciones de 10 mg/ml de disolución 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 % en peso/volumen (2 mg/ml) se muestran en las Tablas 17 y 18.

Tabla 15. Formulaciones preparadas usando diferentes concentraciones de glicerina

Componentes	Muestra % en peso/peso	A % en peso/peso	B % en peso/peso	C % en peso/peso	D % en peso/peso	E % en peso/peso
HCl de memantina	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Sorbitol al 70 %	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
Metilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Propilparabeno	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
Glicerina	0	2,5	5,0	10,0	15,0	20,0
Aroma de menta	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Aqua purificada	66,395	63,895	61,395	56,395	51,395	46,395

[0084] Para cada formulación, los cuellos de 25 botellas se sumergieron en la disolución antes de poner las tapas. Se midió el par de torsión de aplicación usando el medidor de pares de torsión Kaps-All Electronic (medidor de pares de torsión Kaps-All Electronic, modelo EB550, Riverhead, NY). La prueba del par de torsión se realizó según las instrucciones del fabricante. Se usaron cinco frascos para determinar el par de torsión de eliminación inicial y los frascos restantes se pusieron en una estufa a 50 °C. Los frascos se sacaron después de 1, 2, 3 y 4 semanas. El par de torsión de la eliminación se midió en cada momento de tiempo. Las formulaciones con 0, 2,5 y 5 % de glicerina mostraron alto par de torsión de eliminación y también fue evidente una película blanca de sorbitol cristalizado alrededor del cuello del frasco. En formulaciones que contienen 10 % de glicerina no se formó película alrededor del cuello del frasco y las tapas pudieron quitarse fácilmente. Sin embargo, a una concentración del 15 % y superior, las tapas estaban sueltas, que podría conducir a fuga. Basándose en estas pruebas, se determinó que del 8 % en peso/volumen al 12 % en peso/volumen de las formulaciones de glicerina previno eficazmente el bloqueo de la tapa. 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						
	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6
Par de torsión de aplicación (lb-in)	13,5	11,4	12,7	11,3	11,7	12,1
Par de torsión de eliminación (lb-in)	20,3	21,2	20,2	17,8	21,5	20,2
2,5 % de glicerina						
Par de torsión de aplicación (lb-in)	11,6	11,1	11,5	11,5	11,4	11,4
Par de torsión de eliminación (lb-in)	16,8	17,4	19,5	20,3	19,2	18,6
5 % de glicerina						
Par de torsión de aplicación (lb-in)	11,4	11,2	11,3	12,1	11,0	11,4
Par de torsión de eliminación (lb-in)	20,8	21,2	17,5	23,4	21,1	20,8
10 % de glicerina						
Par de torsión de aplicación (lb-in)	11,5	11,1	11,2	11,9	12,0	11,5
Par de torsión de eliminación (lb-in)	7,9	10,9	12,9	14,4	12,6	11,7
15 % de glicerina						
Par de torsión de aplicación (lb-in)	11,3	12	11,5	11,7	11,0	11,5
Par de torsión de eliminación (lb-in)	4,0	7,6	3,3	10,7	4,0	5,9

20 % de glicerina						
Par de torsión de aplicación (lb-in)	11,3	11,2	11,3	11,3	11,8	11,8
Par de torsión de eliminación (lb-in)	5,2	6,4	7,6	3,4	10,6	6,6

[0085] El estudio del bloqueo de la tapa se repitió para la formulación de 2 mg/ml de memantina. Se añadió glicerina en concentración del 0, 5, 10 y 15 % a la formulación y la tendencia al bloqueo de la tapa se midió como antes. Las composiciones probadas se muestran en la Tabla 17. Los datos referentes a los valores del par de torsión se muestran en la Tabla 18.

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

Muestra	A	B	C	D
Componentes	% en peso/volumen	% en peso/volumen	% en peso/volumen	% en peso/volumen
HCl de memantina	0,2	0,2	0,2	0,2
Sorbitol al 70 %	30,0	30,0	30,0	30,0
Metilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05
Propilparabeno	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 menta	0,05	0,05	0,05	0,05
Ácido cítrico	0,192	0,192	0,192	0,192
Citrato de sodio	0,882	0,882	0,882	0,882
Agua purificada	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.

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

0 % de glicerina						
	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6
Par de torsión de aplicación (lb-in)	11,2	11,0	11,1	11,4	11,0	11,1
Par de torsión de eliminación (lb-in)	11,4	12,8	12,1	13,4	13,0	12,5
5 % de glicerina						
Par de torsión de aplicación (lb-in)	11,6	11,1	11,2	12,2	11,0	11,4
Par de torsión de eliminación (lb-in)	12,4	11,7	12,3	10,9	11,2	11,7
10 % de glicerina						
Par de torsión de aplicación (lb-in)	12,9	11,3	11,6	11,5	12,0	11,9
Par de torsión de eliminación (lb-in)	9,6	8,5	8,0	8,0	9,0	8,6
15 % de glicerina						
Par de torsión de aplicación (lb-in)	11,4	11,2	11,8	11,4	11,5	11,5
Par de torsión de eliminación (lb-in)	8,1	8,0	8,4	9,0	8,1	8,3

10

[0086] En formulaciones que contienen 10 % de glicerina no se formó película alrededor del cuello del frasco, y las tapas pudieron quitarse fácilmente. Sin embargo, a una concentración del 15 %, las tapas se soltaron, que podría conducir a fuga de los contenidos y, por tanto, no es deseable.

15 [0087] Basándose en los datos se determinó que el 10 % en peso/volumen de glicerina para formulaciones de tanto 2 mg/ml como 4 mg/ml es apropiado para prevenir el bloqueo del cierre y la fuga. De hecho, dada la alta solubilidad del principio activo basándose en los datos, se determina que del 8 % en peso/volumen al 12 % en peso/volumen de glicerina es apropiado para prevenir el bloqueo del cierre y la fuga de disoluciones de memantina.

20 Ejemplo 8: Disolución oral de neramexano

[0088] El presente ejemplo demuestra el procedimiento de preparación de una disolución oral de neramexano en concentraciones de 2, 5, 10 y 20 mg/ml. Los siguientes componentes en la Tabla 19 se combinaron según el procedimiento descrito a continuación.

25

Tabla 19. Constitución de la composición

Concentración	2 mg/ml	5 mg/ml	10 mg/ml	20 mg/ml
Componentes	% en peso/volumen	% en peso/volumen	% en peso/volumen	% en peso/volumen
Mesilato de neramexano	0,2	0,5	1,0	2,0
Disolución de sorbitol, USP, 70 %	30,0	30,0	30,0	30,0
Metilparabeno, NF	0,10	0,10	0,10	0,10
Propilparabeno, 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

Concentración	2 mg/ml	5 mg/ml	10 mg/ml	20 mg/ml
Componentes	% en peso/volumen	% en peso/volumen	% en peso/volumen	% en peso/volumen
Aroma, menta natural n° 104	0,5	0,5	0,5	0,5
Ácido cítrico, USP, anhidro	0,19	0,19	0,19	0,19
Citrato de sodio, USP, dihidratado	0,88	0,88	0,88	0,88
Agua purificada, USP	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.

[0089] El procedimiento de preparación para el lote de un litro fue el siguiente. Se mezcló sorbitol al 70 % con agua purificada en un recipiente de acero inoxidable adecuado. A la disolución de sorbitol-agua se añadió glicerina y se mezcló. Entonces se añadieron ácido cítrico y citrato de sodio, seguido de mesilato de neramexano. Todos los 5 componentes anteriores se mezclaron para disolverse en el tanque discontinuo. En un recipiente separado se mezcló una sub-disolución de propilenglicol, metilparabeno, propilparabeno y aroma de menta natural n° 104. Entonces, la sub-disolución se añadió al tanque discontinuo, que posteriormente se mezcló con c.s.p. el volumen deseado con agua purificada. La disolución se envasó en frascos y luego se taparon.

10 Ejemplo 9: Estabilidad de la disolución oral de neramexano

[0090] En el presente ejemplo se probó la estabilidad de disoluciones de 10 mg/ml preparadas en el Ejemplo 8 para el porcentaje de neramexano, metilparabeno, propilparabeno, y pH usando los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 6. Los datos se presentan a continuación en la Tabla 20.

15

Tabla 20. Datos de estabilidad

Condiciones	Ensayo de neramexano	Ensayo para metilparabeno	Ensayo para propilparabeno	pH
Inicial	101	100	99	5,42
40 °C/75 % de HR x 1 m	104	100	97	5,43
40 °C/75 % de HR x 3 m	103	100	98	5,42
40 °C/75 % de HR x 3 m	99	98	95	5,43

[0091] Los resultados muestran excelente estabilidad acelerada de la disolución de neramexano. Véase el Ejemplo 5/6

20

Ejemplo 10: Eficacia antibacteriana en disolución oral de neramexano

[0092] En el presente ejemplo se midió la eficacia antimicrobiana en las disoluciones orales de neramexano. Se usaron los mismos procedimientos de prueba brevemente resumidos en el Ejemplo 6. La Tabla 21 proporciona los 25 resultados de prueba para las diferentes concentraciones de disolución oral de mesilato de neramexano (2, 5 y 10 mg/ml) sin conservante.

Tabla 21. Resultado de pruebas antimicrobianas

Inóculo: ATCC nº	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027		<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231		<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	
	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica
	Concentración: 2 mg/ml									
Tiempo inicial	1,5 X 10 ⁵		1,2 X 10 ⁵		8,0 X 10 ³		3,6 X 10 ⁵		4,0 X 10 ⁵	
14 Días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	6,2 X 10 ⁴	0,8
28 Días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	3,9 X 10 ³	1,0
	Concentración: 5 mg/ml									
Tiempo inicial	1,5 X 10 ⁵		X		8,0 X 10 ³		3,6 X 10 ⁵		4,0 X 10 ⁵	
14 Días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	3,1 X 10 ⁴	1,1
28 Días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	1,8 X 10 ³	2,3
	Concentración: 10 mg/ml									
Tiempo inicial	1,5 X 10 ⁵		1,2 X 10 ⁵		8,0 X 10 ³		3,6 X 10 ⁵		4,0 X 10 ⁵	
14 Días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,8	< 10	5,6	7,0 X 10 ⁴	0,8
28 Días	< 10	5,2	< 10	5,1	< 10	5,9	< 10	5,6	1,6 X 10 ³	2,4

ES 2 507 500 T3

[0093] En estos lotes, el nivel de metilparabeno y propilparabeno fue cero. Los resultados muestran que la prueba cumple el requisito de la USP. Esto muestra que el propio neramexano tiene suficiente eficacia conservante.

[0094] Las mismas pruebas se ejecutaron en 10 mg/ml de disolución oral de mesilato de neramexano con 5 conservantes a diferentes niveles. Los resultados se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. APE Test Resultados

Inóculo: ATCC nº	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027		<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231		<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	
	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica	UFC/ml	Reducción logarítmica
	Metilparabeno : Propilparabeno 0,05:0,005									
Tiempo inicial	1,5 X 10 ⁵		1,2 X 10 ⁵		8,0 X 10 ⁵		3,6 X 10 ⁵		4,0 X 10 ⁵	
14 Días	<10	5,2	<10	5,1	<10	5,9	<10	5,6	2,6 X 10 ³	2,2
28 Días	<10	5,2	<10	5,1	<10	5,9	<10	5,6	4,9 X 10 ²	2,9
	Metilparabeno : Propilparabeno 0,08:0,008									
Tiempo inicial	1,5 X 10 ⁵		1,2 X 10 ⁵		8,0 X 10 ⁵		3,6 X 10 ⁵		4,0 X 10 ⁵	
14 Días	<10	5,2	<10	5,1	<10	5,9	<10	5,6	3,7 X 10 ³	2,0
28 Días	<10	5,2	<10	5,1	<10	5,9	<10	5,6	1,5 X 10 ³	2,4
	Metilparabeno : Propilparabeno 0,1:0,01									
Tiempo inicial	1,5 X 10 ⁵		1,2 X 10 ⁵		8,0 X 10 ⁵		3,6 X 10 ⁵		4,0 X 10 ⁵	
14 Días	<10	5,2	<10	5,1	<10	5,9	<10	5,6	4,4 X 10 ²	3,0
28 Días	<10	5,2	<10	5,1	<10	5,9	<10	5,6	2,9 X 10 ²	3,1

[0095] En estos experimentos se prepararon formulaciones con diferentes niveles de metilparabeno: propilparabeno. Estos fueron: 0,05:0,005; 0,08:0,008 y 0,1:0,01. Las formulaciones muestran eficacia del conservante a todos los niveles ya que aprueba el requisito de la USP.

5 **[0096]** Realizaciones clave de la invención incluyen las siguientes:

[0097] En una primera realización, la invención proporciona un uso según la reivindicación 1.

10 **[0098]** En una segunda realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, en la que la concentración de neramexano, sus isómeros ópticos, diaestereoisómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos es al menos aproximadamente 1 mg/ml.

15 **[0099]** En una tercera realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, en la que la concentración de neramexano, sus isómeros ópticos, diaestereoisómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos tiene una concentración global de aproximadamente 2 mg/ml.

20 **[0100]** En una cuarta realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, en la que la concentración de neramexano, sus isómeros ópticos, diaestereoisómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos tiene una concentración global de aproximadamente 4 mg/ml.

25 **[0101]** En una quinta realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, en la que la concentración de neramexano, sus isómeros ópticos, diaestereoisómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos tiene una concentración global de aproximadamente 5 mg/ml.

30 **[0102]** En una sexta realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, en la que la concentración de neramexano, sus isómeros ópticos, diaestereoisómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos tiene una concentración global de aproximadamente 10 mg/ml.

35 **[0103]** En una séptima realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, en la que la concentración de neramexano, sus isómeros ópticos, diaestereoisómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos tiene una concentración global de aproximadamente 20 mg/ml.

40 **[0104]** En una octava realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, en la que the neramexano, sus isómeros ópticos, diaestereoisómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos es neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 **[0105]** En una novena realización, la invención comprende la composición para su uso en la octava realización, en la que el neramexano, sus isómeros ópticos, diaestereoisómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos es mesilato de neramexano.

50 **[0106]** En una décima realización, la invención comprende la composición para su uso en la octava realización, en la que la concentración de neramexano o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en el intervalo de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml.

[0107] En una undécima realización, la invención comprende la composición para su uso en la décima realización, en la que la concentración de neramexano o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en el intervalo de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml.

55 **[0108]** En una duodécima realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, en la que el vehículo acuoso es agua purificada, USP.

60 **[0109]** En una decimotercera realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, opcionalmente que comprende uno o más edulcorantes presentes en una cantidad que oscila de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml.

65 **[0110]** En una decimocuarta realización, la invención comprende la composición para su uso en la decimotercera realización, en la que el edulcorante está seleccionado del grupo que consiste en sorbitol, sacarosa, sacarina sódica y aspartamo.

[0111] En una decimoquinta realización, la invención comprende la composición para su uso en la decimotercera

realización, en la que el edulcorante es sorbitol.

- 5 **[0112]** En una decimosexta realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, opcionalmente que comprende un solubilizante seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol, polietilenglicol y glicerina presentes en una cantidad que oscila de aproximadamente el 8 % a aproximadamente el 12 % en peso/volumen
- 10 **[0113]** En una decimoséptima realización, la invención comprende la composición para su uso en la decimosexta realización, en la que el solubilizante es glicerina.
- [0114]** En una decimooctava realización, la invención comprende la composición para su uso en la decimosexta realización, en la que la glicerina está presente en una cantidad que oscila de aproximadamente el 8 % en peso/volumen a aproximadamente el 12 % en peso/volumen de disolución.
- 15 **[0115]** En una decimonovena realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en aromas, potenciadores del aroma, agentes enmascaradores del sabor, espesantes, estabilizadores e inhibidores de la cristalización.
- 20 **[0116]** En una vigésima, la invención comprende la composición para su uso en la decimonovena realización, en la que el aroma está seleccionado del grupo que consiste en menta natural nº 104, cereza artificial nº 10641, uva artificial nº 255, naranja N&A 583K y chicle de uva artificial nº 998.
- 25 **[0117]** En una vigesimoprimerá realización, la invención comprende la composición para su uso en la decimonovena realización, en la que el aroma está presente en una concentración que oscila de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 2,0 %.
- [0118]** En una vigesimosegunda realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, que comprende además un tampón para ajustar el pH de la disolución.
- 30 **[0119]** En una vigesimotercera realización, la invención comprende la composición para su uso en la vigesimosegunda realización, en la que el tampón está seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, citrato de sodio, ácido acético, acetato sódico, fosfato de sodio, y combinaciones de dos o más de los anteriores.
- 35 **[0120]** En una vigesimocuarta realización, la invención comprende la composición para su uso en la vigesimosegunda realización, en la que el tampón es una combinación de ácido cítrico y citrato de sodio.
- [0121]** En una vigesimoquinta realización, la invención comprende la composición para su uso en la vigesimosegunda realización, en la que el tampón está presente en una cantidad que oscila de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml.
- 40 **[0122]** En una vigesimosexta realización, la invención comprende la composición para su uso en la vigesimosegunda realización, en la que el pH se ajusta a entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 6,5.
- 45 **[0123]** En una vigesimoséptima realización, la invención comprende la composición para su uso en la vigesimosegunda realización, en la que el pH se ajusta a aproximadamente 5,5.
- [0124]** En una vigesimooctava realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización que es sin conservantes.
- 50 **[0125]** En una vigesimonovena realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, que comprende además un conservante, en la que la concentración del conservante es inferior a la concentración requerida para preservar eficazmente la composición de placebo correspondiente.
- 55 **[0126]** En una trigésima realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, que comprende además un conservante en una cantidad que oscila de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 2,0 % en peso/volumen.
- 60 **[0127]** En una trigésimo primera realización, la invención comprende la composición para su uso en la trigésima realización, que comprende además un conservante en una cantidad que oscila de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % en peso/volumen.
- [0128]** En una trigésimo segunda realización, la invención comprende la composición para su uso en la trigésima realización, en la que el conservante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso/volumen.
- 65 **[0129]** En una trigésimo tercera realización, la invención comprende la composición para su uso en la vigesimonovena realización, en la que el conservante está seleccionado del grupo que consiste en metilparabeno,

propilparabeno, benzoato de sodio, sorbato de potasio, y combinaciones de dos o más de los anteriores.

[0130] En una trigésimo cuarta realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, que comprende

5

- a. Mesilato de neramexano
- b. Agua purificada, USP, c.s.p.

[0131] En una trigésimo quinta realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, que comprende

10

- a. Mesilato de neramexano
- b. Disolución de sorbitol, USP 70 %
- c. Ácido cítrico, USP
- d. Citrato de sodio, USP y
- e. Agua purificada, USP, c.s.p.

15

En una trigésimo sexta realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, que comprende

20

- a. Mesilato de neramexano 0,20 % en peso/volumen;
- b. Disolución de sorbitol, USP 70 %, 30,0 % en peso/volumen;
- c. Metilparabeno, NF 0,1 % en peso/volumen;
- d. Propilparabeno, NF 0,01 % en peso/volumen;
- e. Propilenglicol, USP, 2,50 % en peso/volumen;
- f. Glicerina, USP; 10,0 % en peso/volumen;
- g. Aroma de menta natural nº 104 0,5 % en peso/volumen;
- h. Ácido cítrico, USP 0,19 % en peso/volumen;
- i. Citrato de sodio, USP 0,88 % en peso/volumen;
- j. Agua purificada, USP, c.s.p.; y
- k. Potenciador Prosweet N & A FL, 1 % en peso/volumen.

25

30

En una trigésimo séptima realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, que comprende

35

- a. HCl de neramexano 0,20 % en peso/volumen;
- b. Disolución de sorbitol, USP 70 %, 30,0 % en peso/volumen;
- c. Metilparabeno, NF 0,1 % en peso/volumen;
- d. Propilparabeno, NF 0,01 % en peso/volumen;
- e. Propilenglicol, USP, 2,50 % en peso/volumen;
- f. Glicerina, USP; 10,0 % en peso/volumen;
- g. Aroma de menta natural nº 104 0,5 % en peso/volumen;
- h. Ácido cítrico, USP 0,19 % en peso/volumen;
- i. Citrato de sodio, USP 0,88 % en peso/volumen;
- j. Agua purificada, USP, c.s.p.; y
- k. Potenciador Prosweet N & A FL, 1 % en peso/volumen.

40

45

En una trigésimo octava realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, que comprende

50

- a. Mesilato de neramexano 0,5 % en peso/volumen;
- b. Disolución de sorbitol, USP 70 %, 30,0 % en peso/volumen;
- c. Metilparabeno, NF 0,1 % en peso/volumen;
- d. Propilparabeno, NF 0,01 % en peso/volumen;
- e. Propilenglicol, USP, 2,50 % en peso/volumen;
- f. Glicerina, USP; 10,0 % en peso/volumen;
- g. Aroma de menta natural nº 104 0,5 % en peso/volumen;
- h. Ácido cítrico, USP 0,19 % en peso/volumen;
- i. Citrato de sodio, USP 0,88 % en peso/volumen;
- j. Agua purificada, USP, c.s.p.; y
- k. Potenciador Prosweet N & A FL, 1 % en peso/volumen.

55

60

ES 2 507 500 T3

En una trigésimo novena realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, que comprende

- 5 a. HCl de neramexano 0,5 % en peso/volumen;
- b. Disolución de sorbitol, USP 70 %, 30,0 % en peso/volumen;
- c. Metilparabeno, NF 0,1 % en peso/volumen;
- d. Propilparabeno, NF 0,01 % en peso/volumen;
- e. Propilenglicol, USP, 2,50 % en peso/volumen;
- f. Glicerina, USP; 10,0 % en peso/volumen;
- 10 g. Aroma de menta natural nº 104 0,5 % en peso/volumen;
- h. Ácido cítrico, USP 0,19 % en peso/volumen;
- i. Citrato de sodio, USP 0,88 % en peso/volumen;
- j. Agua purificada, USP, c.s.p.; y
- k. Potenciador Prosweet N & A FL, 1 % en peso/volumen.

15

En una cuadragésima realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, que comprende

- 20 a. Mesilato de neramexano 1,0 % en peso/volumen;
- b. Disolución de sorbitol, USP 70 %, 30,0 % en peso/volumen;
- c. Metilparabeno, NF 0,1 % en peso/volumen;
- d. Propilparabeno, NF 0,01 % en peso/volumen;
- e. Propilenglicol, USP, 2,50 % en peso/volumen;
- f. Glicerina, USP; 10,0 % en peso/volumen;
- 25 g. Aroma de menta natural nº 104 0,5 % en peso/volumen;
- h. Ácido cítrico, USP 0,19 % en peso/volumen;
- i. Citrato de sodio, USP 0,88 % en peso/volumen;
- j. Agua purificada, USP, c.s.p.; y
- k. Potenciador Prosweet N & A FL, 1 % en peso/volumen.

30

En una cuadragésima primera realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, que comprende

- 35 a. HCl de neramexano 1,0 % en peso/volumen;
- b. Disolución de sorbitol, USP 70 %, 30,0 % en peso/volumen;
- c. Metilparabeno, NF 0,1 % en peso/volumen;
- d. Propilparabeno, NF 0,01 % en peso/volumen;
- e. Propilenglicol, USP, 2,50 % en peso/volumen;
- f. Glicerina, USP; 10,0 % en peso/volumen;
- 40 g. Aroma de menta natural nº 104 0,5 % en peso/volumen;
- h. Ácido cítrico, USP 0,19 % en peso/volumen;
- i. Citrato de sodio, USP 0,88 % en peso/volumen;
- j. Agua purificada, USP, c.s.p.;
- k. Potenciador Prosweet N & A FL, 1 % en peso/volumen.

45

En una cuadragésima segunda realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, que comprende

- 50 a. Mesilato de neramexano 2,0 % en peso/volumen;
- b. Disolución de sorbitol, USP 70 %, 30,0 % en peso/volumen;
- c. Metilparabeno, NF 0,1 % en peso/volumen;
- d. Propilparabeno, NF 0,01 % en peso/volumen;
- e. Propilenglicol, USP, 2,50 % en peso/volumen;
- f. Glicerina, USP; 10,0 % en peso/volumen;
- 55 g. Aroma de menta natural nº 104 0,5 % en peso/volumen;
- h. Ácido cítrico, USP 0,19 % en peso/volumen;
- i. Citrato de sodio, USP 0,88 % en peso/volumen;
- j. Agua purificada, USP, c.s.p.; y
- k. Potenciador Prosweet N & A FL, 1 % en peso/volumen.

60

En una cuadragésima tercera realización, la invención comprende la composición para su uso en la primera realización, que comprende

- 65 a. HCl de neramexano, 2,0 % en peso/volumen;
- b. Disolución de sorbitol, USP 70 %, 30,0 % en peso/volumen;
- c. Metilparabeno, NF 0,1 % en peso/volumen;

- 5
- d. Propilparabeno, NF 0,01 % en peso/volumen;
 - e. Propilenglicol, USP, 2,50 % en peso/volumen;
 - f. Glicerina, USP; 10,0 % en peso/volumen;
 - g. Aroma de menta natural n° 104 0,5 % en peso/volumen;
 - h. Ácido cítrico, USP 0,19 % en peso/volumen;
 - i. Citrato de sodio, USP 0,88 % en peso/volumen;
 - j. Agua purificada, USP, c.s.p.; y
 - k. Potenciador Prosweet N & A FL, 1 % en peso/volumen.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto seleccionado de neramexano, sus isómeros ópticos, diaestereoisómeros, polimorfos, enantiómeros, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos como compuesto antimicrobiano en una composición acuosa farmacéutica que comprende un vehículo acuoso, donde la composición está exenta conservantes o donde la composición comprende además un conservante, donde la concentración del conservante es inferior a la concentración requerida para preservar eficazmente la composición de placebo correspondiente según el ensayo de eficacia de conservantes USP<51>.
- 5
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, donde dicho compuesto es neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado preferentemente de mesilato de neramexano.
3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, donde la concentración de dicho compuesto en la composición está en el intervalo 2-100 mg/ml o en el intervalo 5-10 mg/ml.
- 15
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde dicha composición comprende además uno o más edulcorantes presentes en una cantidad en el intervalo de 10-500 mg/ml.
5. Uso según la reivindicación 4, donde dicho edulcorante está seleccionado entre sorbitol, sacarosa, sacarina
- 20 sódica y aspartamo.
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde dicha composición comprende además un solubilizante seleccionado entre propilenglicol, polietilenglicol y glicerina, estando dicho solubilizante presente en una cantidad en el intervalo del 8-12 % en peso/volumen.
- 25
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde dicha composición comprende además otro compuesto activo eficaz en el tratamiento en afecciones o enfermedades relacionadas con el SNC, donde dicho compuesto activo es del compuesto tal como se define en la reivindicación 1.
- 30 8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde dicha composición comprende además un tampón para ajustar el pH de la solución.
9. Uso según la reivindicación 8, donde el pH se ajusta entre 4,5 y 6,5 o donde el pH se ajusta a 5,5.
- 35 10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde dicho vehículo acuoso es agua purificada, USP.
11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el agua es el único componente líquido de la composición.
- 40 12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde dicha composición comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en aromas, potenciadores del aroma, agentes enmascaradores del sabor, espesantes, estabilizadores e inhibidores de la cristalización.