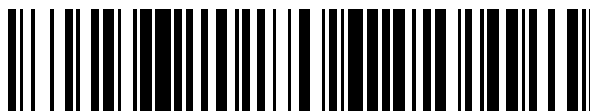


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 510 565**

51 Int. Cl.:

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2008 E 08801986 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2203163**

54 Título: **Envase de ajuste de dosis para neramexano y su uso en el tratamiento de un trastorno del oído interno**

30 Prioridad:

12.09.2007 EP 07253630 12.09.2007 US 993396 P
25.02.2008 US 66931 P 25.02.2008 US 67026 P
25.02.2008 US 67083 P 14.03.2008 EP 08004777
14.03.2008 EP 08004778 14.03.2008 EP 08004776

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.10.2014

73 Titular/es:

MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (100.0%)
ECKENHEIMER LANDSTRASSE 100
60318 FRANKFURT AM MAIN, DE

72 Inventor/es:

ELLERS-LENZ, BARBARA;
ROSENBERG, TANJA;
SEILLER, ERHARD;
KRUEGER, HAGEN y
ALTHAUS, MICHAEL

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 510 565 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

Envase de ajuste de dosis para neramexano y su uso en el tratamiento de un trastorno del oído interno

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a neramexano o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno del oído interno, según se define en la reivindicación 1. La presente solicitud describe adicionalmente un esquema de ajuste de dosis que permite un ajuste ascendente de la dosis rápido y seguro hacia al menos dos dosis de mantenimiento diferentes y adaptadas al peso. La presente invención también se refiere a neramexano o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se proporciona en forma de un envase de ajuste de dosis para proporcionar un neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en al menos dos dosis diferentes. Se espera que el presente esquema de ajuste de dosis / envase de ajuste de dosis sea útil en el tratamiento de varios trastornos del oído interno, incluyendo los acúfenos.

15

Antecedentes de la invención

[0002] Los trastornos del oído interno son un problema creciente en la sociedad actual. Los más comunes de estos trastornos, los acúfenos, se denominan habitualmente "zumbidos en los oídos" - la percepción de sonidos en ausencia de una fuente externa de señales acústicas. Los acúfenos se han definido como "la percepción de un sonido resultante exclusivamente de la actividad interna del sistema nervioso sin ninguna correspondiente actividad mecánica vibratoria en la cóclea, es decir, los acúfenos son una percepción auditiva fantasma" (Jastreboff y col., J Am Acad Audiol 2000; 11 (3): 162 - 177). Para el paciente individual, los acúfenos pueden ser tolerables o pueden representar una enfermedad debilitante que impide a quienes la padecen dormir o trabajar. Los acúfenos están frecuentemente asociados con una tolerancia al sonido disminuida (es decir, hiperacusia).

[0003] La fisiopatología de los acúfenos subjetivos es poco comprendida y la patogenia definitiva de los acúfenos es desconocida. Muchos factores medioambientales e inducidos por sustancias pueden provocar los acúfenos. Entre los factores citados con más frecuencia están los traumatismos acústicos agudos, el ruido ocupacional y la música recreativa. En general, parece que los acúfenos son el resultado de una disfunción neuronal en la vía auditiva. Esta disfunción es engañosamente percibida como un sonido por los centros auditivos superiores, y puede dar lugar a alteraciones funcionales en el sistema nervioso auditivo. Unos cambios funcionales inadaptados en las estructuras corticales podrían dar como resultado un equilibrio alterado entre la neurotransmisión excitadora e inhibitoria, y pueden dar lugar a acúfenos más graves. En todos los casos, un potencial mal funcionamiento de las vías auditivas y de la corteza auditiva está relacionado con la actividad de la corteza prefrontal y del sistema límbico.

[0004] En la mayoría de los casos (95 %), los acúfenos percibidos son de una naturaleza puramente subjetiva, por ejemplo, no puede identificarse ninguna fuente de señales físicas o acústicas, y por lo tanto, no pueden ser oídos externamente. Se realiza un examen físico para excluir los acúfenos objetivos, por ejemplo, la percepción del paciente de sonidos está provocada por una fuente real de ondas sonoras, por ejemplo, el sonido de flujos turbulentos en los vasos sanguíneos que llegan a la cóclea. Los acúfenos pueden clasificarse de acuerdo con la duración del acúfeno y el grado de expresión del acúfeno (por ejemplo, la gravedad o la molestia del acúfeno) (McCombe y col., Clin Otolaryngol 2001; 26 (5): 388 - 393 y Davis y col., Epidemiology of Tinnitus, en: Tyler R, editor. Tinnitus Handbook. San Diego: Singular Publishing Group; 2000. págs. 1 - 23). Con respecto al impacto de los acúfenos, los acúfenos pueden ser muy molestos para el paciente y pueden estar acompañados por complicaciones sociales y psicológicas.

[0005] Actualmente no existen unos tratamientos médicos específicos bien establecidos para los acúfenos que proporcionen una reducción replicable en los acúfenos y en la molestia debida a los acúfenos, en exceso de efectos placebo (Dobie Laryngoscope 1999; 109 (8): 1202 - 1211; Eggermont y col., Trends Neurosci 2004; 27 (11): 676 - 682; y Patterson y col., Int Tinnitus J 2006; 12 (2): 149 - 159).

[0006] Se ha averiguado que los 1-amino-alquilciclohexanos tales como el neramexano (también conocido como 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) son útiles en la terapia de varias enfermedades, especialmente en ciertas enfermedades neurológicas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y el dolor neuropático. Los 1-amino-alquilciclohexanos tales como el neramexano se desvelan con detalle, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. N^{os} 6.034.134 y 6.071.966. Se cree que la acción terapéutica de los 1-amino-alquilciclohexanos tales como el neramexano está relacionada con la inhibición de los efectos de un exceso de glutamato gen los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) de las células nerviosas, razón por la cual los compuestos también se clasifican como antagonistas n NMDA o antagonistas del receptor NMDA. También se ha desvelado que el neramexano nuestra actividad en los receptores $\alpha 9 / \alpha 10$ nicotínicos (Plazas, y col., Eur J Pharmacol., 2007 Jul. 2; 566 (1 - 3): 11 - 19) y 5-HT₃).

[0007] El documento WO 2006/069294 A1 se refiere al tratamiento de individuos con un diagnóstico de esclerosis

múltiple, inestabilidad emocional o afectación pseudobulbar que comprende la administración a dicho individuo de una cantidad eficaz de un derivado de 1-aminociclohexano, a saber, memantina o neramexano. El documento WO 2007/062815 A1 se refiere a las formas de dosificación oral de liberación modificada del neramexano que son útiles para la terapia continua de pacientes que padecen enfermedades y afecciones tales como la demencia por Alzheimer y el dolor neuropático.

- [0008]** Los acontecimientos adversos relacionados con fármacos pueden ser evitados o minimizados mediante el uso de un periodo de ajuste ascendente de la dosis adecuado. Por lo tanto, existe una necesidad de un esquema de ajuste de dosis adecuado que permita conseguir rápidamente una dosis eficaz minimizando los efectos secundarios.
- 10 Además, también existe una necesidad de un envase de ajuste de dosis que permita el cumplimiento terapéutico con un régimen de modificación de la dosis de los derivados de 1-amino-alquilciclohexano con el tiempo. Dichos envases de ajuste de dosis también se conocen como "*envases de cumplimiento terapéutico*" ya que ayudan al paciente a cumplir con el régimen de dosificación indicado terapéuticamente.
- 15 **[0009]** Los presentes inventores han averiguado que el neramexano puede ser útil en el tratamiento de los acúfenos. Los presentes inventores también han desarrollado un esquema de ajuste de dosis para la administración de neramexano que permite alcanzar rápidamente una dosis eficaz de una composición que comprende neramexano, minimizando los efectos secundarios. Además, los presentes inventores han desarrollado un esquema de ajuste de dosis que permite un ajuste rápido y seguro hasta al menos dos dosis de mantenimiento diferentes y
- 20 adaptadas al peso. Además, los presentes inventores han desarrollado un envase de ajuste de dosis que comprende al menos dos dosis diferentes de neramexano, que permite un periodo de ajuste ascendente de la dosis adecuado para producir un número aceptable de apariciones de acontecimientos adversos relacionados con el fármaco. Dicho esquema de ajuste de dosis / envase de ajuste de dosis puede ser adecuado para su uso en el tratamiento de los acúfenos.

25

Sumario de la invención

- [0010]** La presente invención se refiere a neramexano o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como el mesilato de neramexano, para su uso en el tratamiento de un trastorno del oído interno, por ejemplo, los
- 30 acúfenos, en el que dicho neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en un esquema de ajuste de dosis que comprende un ajuste ascendente de la dosis de neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dosis crecientes de 25 mg o en etapas de 12,5 mg a intervalos semanales durante un periodo de desde cuatro hasta cinco semanas para conseguir una dosis eficaz de entre 50 y 75 mg al día. Mediante este tipo de administración se minimizan los efectos secundarios atribuidos a la
- 35 administración del neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- [0011]** Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano, para la preparación de un medicamento para el
- 40 tratamiento de un trastorno del oído interno, por ejemplo, los acúfenos, en el que dicho medicamento se administra en un esquema de ajuste de dosis que comprende un ajuste ascendente de la dosis de neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dosis crecientes de 25 mg o en etapas de 12,5 mg a intervalos semanales durante un periodo de desde cuatro hasta cinco semanas para conseguir una dosis eficaz de entre 50 y 75 mg al día. Mediante este tipo de administración se minimizan los efectos secundarios atribuidos a la administración del neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El medicamento especificado
- 45 en este documento es para la administración de acuerdo con el esquema de ajuste de dosis desvelado en este documento.

- [0012]** El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como el medicamento especificado en este documento, son para la administración de acuerdo con el anterior esquema de administración. En una forma
- 50 de realización, el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo / medicamento está específicamente adaptado para proporcionar la respectiva información relativa al esquema de ajuste de dosis al paciente. La respectiva información relativa al esquema de ajuste de dosis específico puede proporcionarse, por ejemplo, a través de la respectiva información en el envase, en la forma de dosificación y/o en el prospecto y/o en la información del paciente. La respectiva información relativa al esquema de administración específico puede ser
- 55 proporcionada a través de, por ejemplo, la respectiva información en el envase, y/o en el prospecto, y/o en la información del paciente, así como en el aspecto físico de las formas de dosificación proporcionadas, por ejemplo, la forma del comprimido o el color del comprimido.

- [0013]** La solicitud describe adicionalmente un derivado de amino-alquilciclohexano / un uso especificado
- 60 anteriormente, en el que dicho esquema de ajuste de dosis comprende un ajuste ascendente de la dosis de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano) durante un periodo de desde cuatro hasta cinco semanas para conseguir una dosis eficaz.

5 [0014] La solicitud describe adicionalmente un esquema de ajuste de dosis que comprende un ajuste ascendente de la dosis de un derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano) durante un periodo de desde cuatro hasta cinco semanas para conseguir una dosis eficaz de entre 5 y 150 mg al día.

10 [0015] La solicitud describe adicionalmente un esquema de ajuste de dosis que comprende un ajuste ascendente de la dosis de un derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano) durante un periodo de desde cuatro hasta cinco semanas para conseguir una dosis eficaz de entre 50 y 75 mg al día.

[0016] En un aspecto más, el esquema de ajuste de dosis comprende un ajuste ascendente de la dosis de un derivado de 1-amino-alkilciclohexano en dosis crecientes de 25 mg o en etapas de 12,5 mg a intervalos semanales.

15 [0017] De acuerdo con la invención el derivado de 1-amino-cicloalquilhexano es neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el mesilato de neramexano.

20 [0018] En un aspecto más de la invención, el esquema de ajuste de dosis comprende un ajuste ascendente de la dosis de neramexano, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano), durante un periodo de cuatro semanas, para conseguir una dosis eficaz de 50 mg al día minimizando los efectos secundarios.

25 [0019] En un aspecto más de la invención, el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano) se administra de acuerdo con el siguiente programa: una vez al día a una dosis de 12,5 mg al día durante la primera semana, dos veces al día, en el que cada dosis es de 12,5 mg para la segunda semana, dos veces al día, en el que una dosis es de 12,5 mg y la otra dosis es de 25 mg para la tercera semana, y dos veces al día, en el que cada dosis es de 25 mg para la cuarta semana.

30 [0020] En un aspecto más de la invención, el mesilato de neramexano se administra un acuerdo con dicho programa. Si se administra otra sal, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como el clorhidrato de neramexano, también pueden usarse cantidades equimolares de otra sal, de un solvato, de un isómero, de un conjugado, de un profármaco o de un derivado del mismo, tal como el clorhidrato de neramexano.

35 [0021] En un aspecto más de la invención, el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano) se administra de acuerdo con el siguiente programa: una vez al día a una dosis de 12,5 mg al día durante la primera semana, dos veces al día, en el que cada dosis es de 12,5 mg para la segunda semana, dos veces al día, en el que una dosis es de 12,5 mg y la otra dosis es de 25 mg para la tercera semana y dos veces al día, en el que cada dosis es de 25 mg para la cuarta semana, en el que, en las semanas durante las que se administran dosis mixtas, las dosis que comprenden la concentración mayor se administran en la segunda
40 dosis diaria.

45 [0022] En un aspecto más de la invención, el mesilato de neramexano se administra un acuerdo con dicho esquema. Si se administra otra sal, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como el clorhidrato de neramexano, también pueden ser adecuadas cantidades equimolares de otra sal, de un solvato, de un isómero, de un conjugado, de un profármaco o de un derivado del mismo, tal como el clorhidrato de neramexano.

50 [0023] En un aspecto más de la invención, el esquema de ajuste de dosis comprende el tratamiento con neramexano, o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano), esquema de ajuste de dosis que permite un ajuste ascendente de la dosis de neramexano, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano), durante un periodo de cinco semanas, para conseguir una dosis eficaz de 75 mg al día minimizando los efectos secundarios.

55 [0024] En un aspecto más de la invención, el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano) se administra de acuerdo con el siguiente programa: una vez al día a una dosis de 12,5 mg al día durante la primera semana, dos veces al día, en el que cada dosis es de 12,5 mg para la segunda semana, dos veces al día, en el que una dosis es de 12,5 mg y la otra dosis es de 25 mg para la tercera semana y dos veces al día, en el que cada dosis es de 25 mg para la cuarta semana y dos veces al día, en el que cada dosis es de 37,5 mg para la quinta semana.

60 [0025] En un aspecto más de la invención, el mesilato de neramexano se administra un acuerdo con dicho esquema. Si se administra otra sal, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como el clorhidrato de neramexano, también pueden usarse cantidades equimolares de otra sal, de un solvato, de un isómero, de un conjugado, de un profármaco o de un derivado del

mismo, tal como el clorhidrato de neramexano.

[0026] En un aspecto más de la invención, el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano) se administra de acuerdo con el siguiente programa: una vez al día a una dosis de 12,5 mg al día durante la primera semana, dos veces al día, en el que cada dosis es de 12,5 mg para la segunda semana, dos veces al día, en el que una dosis es de 12,5 mg y la otra dosis es de 25 mg para la tercera semana y dos veces al día, en el que cada dosis es de 25 mg para la cuarta semana y dos veces al día, en el que cada dosis es de 37,5 mg para la quinta semana, en el que, en las semanas durante las que se administran dosis mixtas, las dosis que comprenden la concentración mayor se administran en la segunda dosis diaria.

10

[0027] En un aspecto más de la invención, el mesilato de neramexano se administra un acuerdo con dicho esquema. Si se administra otra sal, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como el clorhidrato de neramexano, también pueden ser adecuadas cantidades equimolares de otra sal, de un solvato, de un isómero, de un conjugado, de un profármaco o de un derivado del mismo, tal como el clorhidrato de neramexano.

15

[0028] En un aspecto más de la invención, el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano) se administra de acuerdo con el siguiente programa: una vez al día a una dosis de 25 mg al día durante la primera semana, una vez al día a una dosis de 50 mg al día para la segunda semana, y, opcionalmente, una vez al día a una dosis de 75 mg al día para la tercera semana.

20

[0029] En un aspecto más de la invención, el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano) se administra en forma de una formulación de liberación modificada una vez al día de acuerdo con el siguiente programa: una vez al día a una dosis de 12,5 mg durante la primera semana, una vez al día a una dosis de 25 mg para la segunda semana, una vez al día a una dosis de 37,5 mg para la tercera semana, una vez al día a una dosis de 50 mg para la cuarta semana, para los sujetos con un peso de hasta 90 kg y - además de lo anterior - una vez al día a una dosis de 75 mg para los sujetos con un peso de más de 90 kg.

25

[0030] Un aspecto adicional de la invención se refiere a dicho esquema de ajuste de dosis, en el que el mesilato de neramexano se administra un acuerdo con dicho esquema. Si se administra otra sal, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como el clorhidrato de neramexano, también pueden ser adecuadas cantidades equimolares de otra sal, de un solvato, de un isómero, de un conjugado, de un profármaco o de un derivado del mismo, tal como el clorhidrato de neramexano.

30

[0031] En un aspecto más de la invención, la composición que comprende neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano) se administra en forma de una formulación de liberación modificada una vez al día de acuerdo con el siguiente programa: una vez al día a una dosis de 25 mg durante la primera semana, una vez al día a una dosis de 50 mg para la segunda semana, para los sujetos con un peso de hasta 90 kg y - además de lo anterior - una vez al día a una dosis de 75 mg para los sujetos con un peso de más de 90 kg.

35

[0032] Un aspecto adicional de la invención se refiere a dicho esquema de ajuste de dosis, en el que el mesilato de neramexano se administra un acuerdo con dicho esquema. Si se administra otra sal, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como el clorhidrato de neramexano, también pueden ser adecuadas cantidades equimolares de otra sal, de un solvato, de un isómero, de un conjugado, de un profármaco o de un derivado del mismo, tal como el clorhidrato de neramexano.

45

[0033] En un aspecto más de la invención, el trastorno del oído interno es al menos uno elegido de entre acúfenos, vértigo, tal como vértigo posicional paroxístico (BPPV), pérdida de audición, dolor de oídos, fístula perilinfática, hidropesía endolinfática secundaria, laberintitis y neuritis vestibular, neuroma acústico, ototoxicidad, enfermedades autoinmunes del oído interno (AIED) y síndrome de Ménière.

50

[0034] La presente solicitud describe adicionalmente un esquema de ajuste de dosis para el tratamiento de un trastorno del oído interno (por ejemplo, acúfenos) que proporciona la rápida obtención de una dosis eficaz de una composición que comprende un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano) minimizando los efectos secundarios.

55

[0035] Un aspecto se refiere a dicho esquema de ajuste de dosis que comprende un ajuste ascendente de la dosis de una composición que comprende un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano) durante un periodo de entre cuatro y cinco semanas para conseguir una dosis eficaz minimizando los efectos secundarios.

60

[0036] Un aspecto adicional se refiere a dicho esquema de ajuste de dosis que comprende un ajuste ascendente de la dosis de una composición que comprende un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano) durante un periodo de desde cuatro hasta cinco semanas para conseguir una dosis eficaz de entre 5 y 150 mg al día minimizando los efectos secundarios.

5 **[0037]** Un aspecto adicional se refiere a dicho esquema de ajuste de dosis que comprende un ajuste ascendente de la dosis de una composición que comprende un derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano) durante un periodo de desde cuatro hasta cinco semanas para conseguir una dosis eficaz de entre 50 y 75 mg al día minimizando los efectos secundarios.

10

[0038] Un aspecto adicional se refiere a dicho esquema de ajuste de dosis en el que el esquema de ajuste de dosis comprende el tratamiento con una composición que comprende neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano) y un esquema de ajuste de dosis que comprende un ajuste ascendente de la dosis de una composición que comprende neramexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo de cuatro semanas para conseguir una dosis eficaz de 50 mg al día minimizando los efectos secundarios.

15

[0039] Un aspecto adicional se refiere a dicho esquema de ajuste de dosis en el que la composición que comprende neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano) se administra de acuerdo con el siguiente esquema: una vez al día a una dosis de 12,5 mg al día durante la primera semana, dos veces al día, en el que cada dosis es de 12,5 mg para la segunda semana, dos veces al día, en el que una dosis es de 12,5 mg y la otra dosis es de 25 mg para la tercera semana y dos veces al día, en el que cada dosis es de 25 mg para la cuarta semana.

20

25 **[0040]** Un aspecto adicional se refiere a dicho esquema de ajuste de dosis en el que en las semanas durante las que se administran dosis mixtas, las dosis que comprenden la concentración mayor se administran en la segunda dosis diaria.

[0041] Un aspecto adicional se refiere a dicho esquema de ajuste de dosis en el que el esquema de ajuste de dosis comprende el tratamiento con una composición que comprende neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano) y en el que el esquema de ajuste de dosis comprende un ajuste ascendente de la dosis de una composición que comprende neramexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo de cinco semanas para conseguir una dosis eficaz de 75 mg al día minimizando los efectos secundarios.

30

[0042] Un aspecto adicional se refiere a dicho esquema de ajuste de dosis en el que la composición que comprende neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano) se administra de acuerdo con el siguiente programa: una vez al día a una dosis de 12,5 mg al día durante la primera semana, dos veces al día, en el que cada dosis es de 12,5 mg para la segunda semana, dos veces al día, en el que una dosis es de 12,5 mg y la otra dosis es de 25 mg para la tercera semana y dos veces al día, en el que cada dosis es de 25 mg para la cuarta semana y dos veces al día, en el que cada dosis es de 37,5 mg para la quinta semana.

35

40 **[0043]** Un aspecto adicional se refiere a dicho esquema de ajuste de dosis en el que en las semanas durante las que se administran dosis mixtas, las dosis que comprenden la concentración mayor se administran en la segunda dosis diaria.

45

[0044] La solicitud describe adicionalmente un esquema de ajuste de dosis para el tratamiento de una afección sensible a un derivado de 1-amino-alkilciclohexano que proporciona la rápida obtención de una dosis eficaz de una composición que comprende un derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano) minimizando los efectos secundarios.

50

[0045] La presente invención también se refiere a una forma de realización en la que se proporciona neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano, en forma de un envase de ajuste de dosis, en el que está presente el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, en al menos dos dosis diferentes. Dicho envase de ajuste de dosis puede usarse en el tratamiento de enfermedades del oído interno de acuerdo con el esquema de ajuste de dosis desvelado en este documento.

55

[0046] Un aspecto adicional de la invención se refiere a una forma de realización en la que dicho neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano, se proporciona en forma de un envase de ajuste de dosis en al menos dos dosis diferentes, en la que el envase de ajuste de dosis comprende al menos dos conjuntos de formas de dosificación de dosis similares, comprendiendo cada conjunto al menos tres regiones abordables individualmente, y cada región abordable comprende o está representada por, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano, incluyendo un comprimido.

60

- 5 [0047] Un aspecto adicional de la invención se refiere a una forma de realización en la que dicho envase de ajuste de dosis proporciona una composición farmacéutica que comprende neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano, en al menos dos dosis diferentes, en la que el envase de ajuste de dosis comprende al menos dos conjuntos de formas de dosificación de dosis similares, comprendiendo cada conjunto al menos tres regiones abordables individualmente, y cada región abordable comprende o está representada por una composición farmacéutica, incluyendo un comprimido.
- 10 [0048] En un aspecto más de la invención, el envase de ajuste de dosis es aquel en el que las al menos tres regiones abordables individualmente de cada conjunto están dispuestas esencialmente a lo largo de al menos una línea horizontal (que define una "fila") o están dispuestas esencialmente a lo largo de al menos una línea vertical (que define una "columna").
- 15 [0049] En una forma de realización adicional de la invención, el envase de ajuste de dosis es aquel en el que las al menos tres regiones abordables individualmente de al menos dos conjuntos de formas de dosificación de dosis similares se diferencian entre sí por al menos un medio elegido de entre el siguiente grupo, o cualquier combinación de los mismos: resaltando mediante el color y/o la tonalidad y/o el grabado, la provisión de un envase alveolado en la posición de la región abordable; la provisión de una indentación / elevación; la provisión de un material diferente o de un gradiente en el material, la provisión de una cavidad o un alveolo u otro envasado concebible para el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como el mesilato de neramexano.
- 20 [0050] En una forma de realización adicional de la invención, el envase de ajuste de dosis es aquel en el que el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano, es un sólido.
- 25 [0051] En una forma de realización adicional de la invención, el envase de ajuste de dosis es aquel en el que el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano, es una forma de dosificación sólida elegida de entre comprimidos, píldoras, comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, gránulos finos, cuerpos formados o pellas.
- 30 [0052] En una forma de realización adicional de la invención, el envase de ajuste de dosis es aquel en el que se proporcionan tres o más dosis en tres o más conjuntos diferentes de formas de dosificación de dosis similares, incluyendo cuatro o más formas de dosificación diferentes en cuatro o más conjuntos diferentes de formas de dosificación de dosis similares.
- 35 [0053] En una forma de realización adicional de la invención, el envase de ajuste de dosis es aquel en el que cada conjunto de formas de dosificación de dosis similares comprende al menos cinco regiones abordables (por ejemplo, siete regiones abordables o catorce regiones abordables).
- 40 [0054] En una forma de realización adicional de la invención, el envase de ajuste de dosis comprende dos o más dosis diferentes de un neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano, en el que la naturaleza química del derivado es la misma para las al menos dos dosis diferentes, mientras que la cantidad del derivado varía entre las dos dosis diferentes.
- 45 [0055] En una forma de realización adicional de la invención, el envase de ajuste de dosis permite un aumento y/o una disminución posológica de la dosis del neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano, hasta que se alcanza un cierto nivel de dosis final.
- [0056] En una forma de realización adicional de la invención, el envase de ajuste de dosis comprende al menos un conjunto de formas de dosificación de dosis similares que comprende un neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano, y al menos un segundo conjunto que comprende un placebo.
- 50 [0057] La solicitud describe adicionalmente un envase de ajuste de dosis como se ha definido anteriormente en el que el envase de ajuste de dosis proporciona el tratamiento de una afección sensible a un derivado de 1-aminoalquilciclohexano y que proporciona la rápida obtención de una dosis eficaz de una composición que comprende un derivado de 1-aminoalquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de neramexano) minimizando los efectos secundarios.

Breve descripción de los dibujos

60

[0058]

Las Figuras 1 - 4 muestran el envase de ajuste de dosis descrito en el Ejemplo 3.

Las Figuras 5 - 6 muestran el envase de ajuste de dosis descrito en el Ejemplo 4.

Figura 7 muestra el envase de ajuste de dosis descrito en el Ejemplo 5.

5 Figura 8 muestra el envase de ajuste de dosis descrito en el Ejemplo 6.

Figura 9 muestra el envase de ajuste de dosis descrito en el Ejemplo 7.

Descripción detallada de la invención

10

[0059] Según se usa en este documento, el término "trastorno del oído interno" incluye, pero no se limita a, acúfenos, vértigo, tal como vértigo posicional paroxístico (BPPV), pérdida de audición, incluyendo subindicaciones tales como traumatismo acústico, pérdida de audición inducida por ruido, pérdida de audición neurosensible, pérdida de audición mixta, pérdida de audición inespecífica, pérdida de audición ototóxica (ototoxicidad), pérdida de audición inducida por fármacos, pérdida de audición inducida por sustancias químicas medioambientales, pérdida de audición inducida por cáncer, pérdida de audición inducida quirúrgicamente, pérdida de audición inducida por radiación, pérdida de audición inducida por infecciones, pérdida de audición súbita (idiopática), trastornos del procesado auditivo y presbiacusia, fístula perilinfática, hidropesía endolinfática secundaria, laberintitis y neuritis vestibular, neuroma acústico, enfermedades autoinmunes del oído interno (AIED), dolor de oídos crónico y síndrome de Ménière.

15

[0060] La pérdida de audición inducida por ruido puede estar causada por afecciones agudas o crónicas. La exposición a largo plazo a un ruido excesivo es la causa más habitual de la pérdida de audición inducida por ruido; sin embargo, dicha pérdida de audición también puede estar causada por unos ruidos extremadamente altos.

25

[0061] La pérdida de audición neurosensible es debida a la insensibilidad del oído interno o a un deterioro en la función del sistema nervioso auditivo. La pérdida de audición neurosensible puede estar causada por anomalías en las células ciliadas del órgano de Corti de la cóclea.

30

[0062] La pérdida de audición ototóxica puede estar causada por medicaciones que dañan el oído (es decir, pérdida de audición inducida por fármacos). Dichas medicaciones incluyen agentes quimioterapéuticos (es decir, antineoplásicos o anticancerosos) (tales como cisplatino), aminoglucósidos (tales como gentamicina), diuréticos (tales como bumetanida), salicilatos (tales como ácido acetilsalicílico), quininas, AINES y antibióticos macrólidos.

35

[0063] La pérdida de audición inducida por sustancias químicas medioambientales puede estar causada por agentes (es decir, sustancias químicas medioambientales) que dañan el oído (tales como nitrito de butilo, mercurio o tolueno).

40

[0064] La pérdida de audición inducida por cáncer puede estar causada por tumores del oído medio, así como por otros cánceres que afectan al oído y/o al cerebro.

[0065] La pérdida de audición inducida quirúrgicamente puede producirse después de una cirugía otológica o no otológica; sin embargo, el (los) mecanismo(s) asociado(s) con dicha pérdida de audición no están claros.

45

[0066] La pérdida de audición inducida por radiación puede estar causada por una exposición intencionada (por ejemplo, en una terapia con radiación) o no intencionada a radiación.

50

[0067] La pérdida de audición inducida por infecciones puede estar causada por infecciones que afectan al oído interno y al nervio auditivo, así como por infecciones que afectan al oído medio. Además, existen otros diversos tipos de infecciones (por ejemplo, parotiditis, enfermedad de Lyme, meningitis, infecciones por virus herpes, infecciones fúngicas, infecciones bacterianas, SIDA y tuberculosis) que pueden dar como resultado una pérdida de audición.

55

[0068] La presbiacusia parece estar relacionada, en parte, a la exposición al ruido, y se caracteriza por una rigidez de la membrana basilar y un deterioro de las células ciliadas, de la estría vascular, de las células ganglionares y de los núcleos de la cóclea.

60

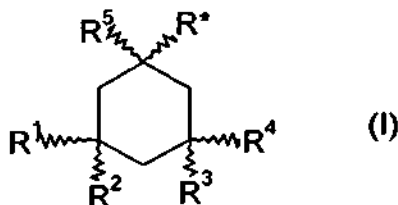
[0069] Según se usa en este documento, el término "acúfenos" incluye, pero no se limita a, todas las manifestaciones de acúfenos subjetivas y objetivas, así como las formas agudas, subagudas y crónicas. También incluye los acúfenos cocleares, así como los acúfenos asociados con una pérdida de audición o con una pérdida de audición leve.

[0070] El término "sujeto" según se usa en este documento engloba a los mamíferos, incluyendo animales y seres humanos.

[0071] El término derivado de 1-amino-alquilciclohexano se usa en este documento para describir un 1-amino-alquilciclohexano o un compuesto derivado de 1-amino-alquilciclohexano, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de 1-amino-alquilciclohexanos. Los presentes derivados de 1-amino-alquilciclohexano también pueden describirse como "derivados de 1-aminociclohexano".

5

[0072] Los derivados de 1-amino-alquilciclohexano pueden estar representados por la fórmula general (I):



10 en la que R^{*} es $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$
 en la que $n + m = 0, 1$ o 2
 en la que R¹ hasta R⁷ se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆,
 en la que R⁸ y R⁹ se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆ o
 15 representan conjuntamente un alquileo inferior $-(CH_2)_x-$ en el que x es entre 2 y 5, inclusive, e isómeros ópticos,
 enantiómeros, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0073] Algunos ejemplos no limitantes de los 1-amino-alquilciclohexanos usados incluyen:

20 1-amino-1,3,5-trimetilciclohexano,
 1-amino-1 (trans),3(trans),5-trimetilciclohexano,
 1-amino-1 (cis),3(cis),5-trimetilciclohexano,
 1-amino-1,3,3,5-tetrametilciclohexano,
 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (neramexano),
 1-amino-1,3,5,5-tetrametil-3-etilciclohexano,
 25 1-amino-1,5,5-trimetil-3,3-dietilciclohexano,
 1-amino-1,5,5-trimetil-cis-3-etilciclohexano,
 1-amino-(1S,5S)cis-3-ethyl-1,5,5-trimetilciclohexano,
 1-amino-1,5,5-trimetil-trans-3-etilciclohexano,
 1-amino-(1R,5S)trans-3-ethyl-1,5,5-trimetilciclohexano,
 30 1-amino-1-ethyl-3,3,5,5-tetrametilciclohexano,
 1-amino-1-propil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano,
 N-metil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,
 N-ethyl-1-amino-1,3,3,5, 5-pentametil-ciclohexano,
 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil) pirrolidina,
 35 3,3,5,5-tetrametilciclohexilmetilamina,
 1 amino-1,3,3,5(trans)-tetrametilciclohexano (grupo amino axial),
 3-propil-1,3,5,5-tetrametilciclohexilamina semihidratada,
 1-amino-1,3,5,5-tetrametil-3-etilciclohexano,
 1-amino-1,3,5-trimetilciclohexano,
 40 1-amino-1,3-dimetil-3-propilciclohexano,
 1-amino-1,3(trans),5(trans)-trimetil-3(cis)-propilciclohexano,
 1-amino-1,3-dimetil-3-etilciclohexano,
 1-amino-1,3,3-trimetilciclohexano,
 cis-3-ethyl-1(trans)-3(trans)-5-trimetilciclohexamina,
 45 1-amino-1,3(trans)-dimetilciclohexano,
 1,3,3-trimetil-5,5-dipropilciclohexilamina,
 1-amino-1-metil-3(trans)-propilciclohexano,
 1-metil-3(cis)-propilciclohexilamina,
 1-amino-1-metil-3(trans)-etilciclohexano,
 50 1-amino-1,3,3-trimetil-5(cis)-etilciclohexano,
 1-amino-1,3,3-trimetil-5(trans)-etilciclohexano,
 cis-3-propil-1,5,5-trimetilciclohexilamina,
 trans-3-propil-1,5,5-trimetilciclohexilamina,
 N-ethyl-1,3,3,5,5-pentametilciclohexilamina,
 55 N-metil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,
 1-amino-1-metilciclohexano,
 N,N-dimetil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,

- 2-((3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etilamina,
 2-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)propil-2-amina,
 2-((1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)-etilamina semihidratada,
 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)-pirrolidina,
 5 1-amino-1,3(trans),5(trans)-trimetilciclohexano,
 1-amino-1,3(cis),5(cis)-trimetilciclohexano,
 1-amino-(1R,5S)trans-5-etil-1,3,3-trimetilciclohexano,
 1-amino-(1S,5S)cis-5-etil-1,3,3-trimetilciclohexano,
 1-amino-1,5, 5-trimetil-3(cis)-isopropil-ciclohexano,
 10 1-amino-1,5,5-trimetil-3(trans)-isopropil-ciclohexano,
 1-amino-1-metil-3(cis)-etil-ciclohexano,
 1-amino-1-metil-3(cis)-metil-ciclohexano,
 1-amino-5,5-dietil-1,3,3-trimetil-ciclohexano,
 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,
 15 1-amino-1,5,5-trimetil-3,3-dietilciclohexano,
 1-amino-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano,
 N-etil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,
 N-(1,3,5-trimetilciclohexil) pirrolidina o piperidina,
 N-[1,3(trans),5(trans)-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,
 20 N-[1,3(cis),5(cis)-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,3,5-tetrametilciclohexil) pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil) pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,5,5-tetrametil-3-etilciclohexil) pirrolidina o piperidina,
 N-(1,5,5-trimetil-3,3-dietilciclohexil) pirrolidina o piperidina,
 25 N-(1,3,3-trimetil-cis-5-etilciclohexil) pirrolidina o piperidina,
 N-[(1S,5S)cis-5-etil-1,3,3-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,3-trimetil-trans-5-etilciclohexil) pirrolidina o piperidina,
 N-[(1R,5S)trans-5-etilo,3,3-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,
 N-(1-etil-3,3,5,5-tetramethylciclohexil) pirrolidina o piperidina,
 30 N-(1-propil-3,3,5,5-tetrametilciclohexil) pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil) pirrolidina,

e isómeros ópticos, diastereómeros, enantiómeros, hidratos, sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

- 35 **[0074]** El neramexano, 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, se desvela en las patentes de EE.UU. N^{os} 6.034.134 y 6.071.966. El neramexano puede usarse de acuerdo con la invención en forma de cualquiera de las sales, solvatos, isómeros, conjugados y profármacos farmacéuticamente aceptables. Debe comprenderse que cualquier referencia al neramexano en esta descripción también se refiere a dichas sales, solvatos, isómeros,
 40 conjugados y profármacos.

- [0075]** Algunas sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido sales de adición, tales como aquellas elaboradas con ácido clorhídrico, metilsulfónico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico,
 45 carbónico, cinámico, mandélico, metansulfónico, etansulfónico, hidroxietansulfónico, benecensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, p-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico y 2-acetoxibenzoico. Todas estas sales (u otras sales similares) pueden prepararse mediante medios convencionales. La naturaleza de la sal no es crítica, con la condición de que no sea tóxica ni interfiera sustancialmente con la actividad farmacológica deseada.

- 50 **[0076]** El término "análogo" o "derivado" se usa en este documento en el sentido farmacéutico convencional, para referirse a una molécula que se parece estructuralmente a una molécula de referencia (tal como el neramexano), pero que ha sido modificada de una forma dirigida y controlada para sustituir uno o más sustituyentes específicos de la molécula referente con un sustituyente alternativo, generando así una molécula que es estructuralmente similar a
 55 la molécula de referencia. La síntesis y el cribado de análogos (por ejemplo, mediante el uso de análisis estructurales y/o bioquímicos), para identificar versiones ligeramente modificadas de un compuesto conocido que pueden tener unos rasgos mejorados o sesgados (tales como una mayor potencia y/o selectividad hacia un tipo de receptor específico dirigido, una mayor capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica de mamíferos, menores efectos secundarios, etc.) es una metodología de diseño de fármacos que es bien conocida en la química
 60 farmacéutica.

[0077] El término "tratar" se usa en este documento para significar la atenuación o el alivio de al menos un síntoma de una enfermedad o de una afección en un sujeto. En el significado de la presente invención, el término "tratar" también representa detener, retrasar la aparición (es decir, el período previo a la manifestación clínica de una

enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o de empeoramiento de una enfermedad.

[0078] El término "terapéuticamente eficaz" aplicado a una dosis o a una cantidad se refiere a esa cantidad de un compuesto o de una composición farmacéutica que es suficiente para dar como resultado una actividad deseada tras su administración a un mamífero en necesidad del mismo.

[0079] La expresión "farmacéuticamente aceptable", según se usa en relación con el derivado 1-aminoalquilciclohexano de la invención, se refiere a entidades moleculares y a otros ingredientes de, por ejemplo, composiciones farmacéuticas que son tolerables fisiológicamente y que típicamente no producen reacciones indeseables cuando son administrados a un mamífero (por ejemplo, a un ser humano). Típicamente, según se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una autoridad sanitaria o clasificado en la farmacopea reconocida generalmente para su uso en mamíferos, y más particularmente en seres humanos.

[0080] El término "portador" aplicado a las composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto activo (por ejemplo, neramexano). Dichos portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, disoluciones salinas, disoluciones glucosadas, disoluciones acuosas de glicerol y aceites, incluyendo aquellos de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Dichos aceites también pueden ser sólidos, por ejemplo, los excipientes descritos a continuación en [0066]. Algunos portadores farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de A. R. Gennaro, 20ª Edición.

[0081] El término "aproximadamente" habitualmente significa en el 20 %, alternativamente en el 10 %, incluyendo en el 5 %, de un valor o un intervalo dado.

[0082] Se entiende que el término "esquema de ajuste de dosis" es un método de tratamiento según se analiza en este documento, en el que los pacientes son tratados por una enfermedad o una afección en la que se administran al menos dos dosis diferentes de neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, en forma de unas composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de dichas afecciones de una forma gradual en forma de una vez al día o múltiples veces al día, y en el que las dosis menores son administradas tempranamente en el tratamiento y la dosis mayores son administradas durante las semanas de tratamiento subsiguientes. Opcionalmente, en aquellas semanas de tratamiento en las que se administran dosis diferentes en el mismo día, el esquema de ajuste de dosis puede proporcionar la administración de una dosis menor por la mañana y de una dosis mayor por la tarde, minimizando así los efectos secundarios inducidos por el fármaco durante las horas más productivas del día.

[0083] El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano) o una composición farmacéutica que comprende el mismo, puede usarse para el tratamiento de un trastorno del oído interno de acuerdo con el esquema de ajuste de dosis de acuerdo con la invención. En una forma de realización, el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o la composición farmacéutica (medicamento) están adaptados o preparados apropiadamente para un esquema de administración específico según se desvela en este documento. Con este fin, el envase y/o el prospecto y/o la información del paciente y/o la propia forma de dosificación, pueden contener la correspondiente información.

[0084] El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, el mesilato de neramexano) o la composición de la presente invención pueden usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los acúfenos, en el que el medicamento está adaptado o preparado apropiadamente para una administración específica según se desvela en este documento. Con este fin, el prospecto y/o la información del paciente contienen la correspondiente información.

[0085] Se entiende que el término "envase de ajuste de dosis" es cualquier sustrato, recipiente o envase que proporciona al menos dos dosis de al menos un neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las dosis pueden ser iguales o diferentes. Cuando se va a usar, por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno del oído interno de acuerdo con el esquema de ajuste de dosis de la presente invención, el envase comprende información relativa a la dosis de neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicha información puede ser proporcionada en el envase, a través del prospecto del envase / de información al usuario en el envase y/o a través de las propias dosis, por ejemplo, mediante el uso de un aspecto físico diferente, tal como una forma y/o un color diferente para diferentes dosis de neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0086] El suministro de dos composiciones farmacéuticas (químicamente) diferentes (en particular en lo que respecta a los principios activos individuales de las mismas) formalmente en la misma cantidad dentro de un envase de ajuste de dosis también está en el ámbito de "proporcionar dos dosis diferentes".

- 5 **[0087]** En una forma de realización, el envase de ajuste de dosis puede ser cualquier envase que sea capaz de contener y/o de fijar neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica según se proporciona en cualquier forma concebible en regiones abordables individualmente que son parte del envase. Las "regiones abordables" deberían ser identificables por el usuario del envase.
- [0088]** En el contexto de la presente invención, un "conjunto" significa cualquier disposición de tres o más regiones abordables de cualquier tipo dispuestas en un sustrato bi o tridimensional.
- 10 **[0089]** En el contexto de la presente invención, se entiende que una "región abordable" significa cualquier región en un sustrato bi o tridimensional que es parte de un conjunto y que puede ser diferenciada reproduciblemente de cualquier otra región abordable por un usuario del envase de ajuste de dosis. Dos regiones abordables adyacentes en un conjunto y/o entre dos conjuntos pueden estar separadas físicamente entre sí, es decir, no solapar ni/o tocarse entre sí.
- 15 **[0090]** De acuerdo con la presente invención, no existen limitaciones sobre cómo dos regiones abordables diferentes se hacen abordables / identificables. Las regiones abordables pueden diferenciarse entre sí mediante al menos un medio elegido de entre el siguiente grupo, o cualquier combinación de los mismos: resaltando mediante el color y/o la tonalidad y/o el grabado, la provisión de un envase alveolado en la posición de la región abordable, siendo entonces el envase alveolado la región abordable; la provisión de una indentación / elevación; la provisión de un material diferente o de un gradiente en el material, la provisión de una cavidad o de otro (sub-)envasado concebible para un 1-amino-alquilciclohexano.
- 20 **[0091]** De acuerdo con la presente invención, las regiones abordables también pueden estar definidas por el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede estar en forma de una composición farmacéutica, que está presente en forma de sólidos, incluyendo píldoras, cápsulas, comprimidos o pastillas, que están directa o indirectamente unidos o adheridos al envase o a partes del mismo. También está en el ámbito de la presente invención que las regiones individuales abordables de un conjunto pueden comprender un "blanco" (es decir, al menos una región abordable no contiene una composición farmacéutica).
- 25 **[0092]** De acuerdo con la presente invención, se entiende que el término "*fila*" significa cualquier disposición de tres o más (por ejemplo, cinco o más, 7 o más, 10 o más) regiones abordables en un sustrato, en el que las regiones están esencialmente dispuestas a lo largo de una línea horizontal (asumiendo que la línea se observa desde arriba y se aplica el sistema de coordenadas estándar). Está en el ámbito de la presente invención si las regiones
- 30 **[0093]** De acuerdo con la presente invención, se entiende que el término "*columna*" significa cualquier disposición de tres o más (por ejemplo, cinco o más, 7 o más, 10 o más) regiones abordables en un sustrato, en el que las regiones están esencialmente dispuestas a lo largo de una línea vertical (asumiendo que la línea se observa desde arriba y se aplica el sistema de coordenadas estándar). Está en el ámbito de la presente invención si las regiones abordables de la columna están movidas, escalonadas, inclinadas o ligeramente desplazadas entre sí, siempre que el conjunto global de regiones abordables siga esencialmente dicho patrón horizontal.
- 35 **[0094]** De acuerdo con la presente invención, la forma de dosificación del neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser una formulación sólida que incluye una cápsula, un comprimido o similares (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª Edición, de A. R. Gennaro).
- 40 **[0095]** El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser administrado por vía oral como una formulación semisólida o líquida (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª Edición, de A. R. Gennaro).
- 45 **[0096]** Para las formulaciones sólidas en forma de un comprimido o de una cápsula, el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden combinarse con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetil celulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol y otros azúcares reductores y no reductores, celulosa microcristalina, sulfato de calcio o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice, ácido estérico, estearilfumarato de sodio, behenato de glicerilo, estearato de calcio, y similares); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glucolato sódico almidón); o
- 50 **[0097]** Los comprimidos pueden estar recubiertos con una disolución azucarada concentrada que puede contener, agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio), agentes colorantes y saborizantes, gelatina, edulcorantes, gomas naturales y sintéticas (tales como acacia, tragacanto o alginatos), o sales tamponantes, carboximetil celulosa, polietilenglicol, ceras, y similares.
- 60

por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio. Alternativamente, los comprimidos pueden estar recubiertos con un polímero que se disuelva en un disolvente orgánico fácilmente volátil o en una mezcla de disolventes orgánicos. En algunas formas de realización específicas, el neramexano se formula en comprimidos de liberación inmediata (IR) o de liberación modificada (MR). Las formas de dosificación sólida de liberación inmediata permiten la liberación de la mayor parte o de todo el principio activo (por ejemplo, el 90 % o más) durante un corto periodo de tiempo, tal como de 60 minutos o menos, y hacen posible una rápida absorción del fármaco (las formulaciones de liberación inmediata de 1-amino-alquilciclohexanos, tales como el neramexano, se desvelan en las Solicitudes Publicadas EE.UU. N^{os} 2006/0002999 y 2006/0198884 y en el documento WO 2006/096194. Las formas de dosificación oral sólidas de liberación modificada permiten la liberación sostenida del principio activo durante un periodo prolongado de tiempo en un esfuerzo por mantener unos niveles plasmáticos terapéuticamente eficaces durante unos intervalos temporales prolongados de forma similar y/o la modificación de otras propiedades farmacocinéticas del principio activo (las formulaciones de liberación modificada del neramexano se desvelan en la Solicitud Publicada de EE.UU. N^o 2007/0141148). Por ejemplo, el mesilato de neramexano puede formularse en una forma de dosificación de liberación modificada (incluyendo comprimidos de liberación modificada) para proporcionar una dosis de 50 mg de mesilato de neramexano.

[0098] Para la formulación de cápsulas de gelatina blanda, el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden mezclarse con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de las sustancias activas mediante el uso de cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones (por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina. También pueden rellenarse las cápsulas de gelatina dura con el fármaco líquido o semisólido.

[0099] El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también pueden introducirse en microesferas o microcápsulas, por ejemplo, fabricadas a partir de ácido poliglicólico / ácido láctico (PGLA) (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N^{os} 5.814.344; 5.100.669 y 4.849.222; las Publicaciones PCT N^{os} WO 95/11010 y WO 93/07861). Algunos polímeros biocompatibles que pueden usarse para conseguir la liberación controlada de un fármaco incluyen por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

[0100] También puede usarse la formulación en una forma semisólida o líquida. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden constituir entre el 0,1 y el 99 % en peso de la formulación, más específicamente entre el 0,2 y el 50 % en peso para formulaciones adecuadas para su administración oral.

[0101] En una forma de realización de la invención, el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una formulación de liberación modificada. Las formas de dosificación de liberación modificada proporcionan un medio para mejorar el cumplimiento terapéutico del paciente y para asegurar una terapia eficaz y segura mediante la reducción de la incidencia de reacciones farmacológicas adversas. En comparación con la forma de dosificación de liberación inmediata, las formas de dosificación de liberación modificada pueden usarse para prolongar la acción farmacológica tras su administración y para reducir la variabilidad en la concentración plasmática de un fármaco a lo largo del intervalo de dosificación, eliminando o reduciendo así los picos agudos.

[0102] Una forma de dosificación de liberación modificada puede comprender un núcleo recubierto con, o que contiene un, fármaco. Después del núcleo se recubre con un polímero modificador de la liberación en el que está dispersado el fármaco. El polímero modificador de la liberación se desintegra gradualmente, liberando el fármaco con el tiempo. Por lo tanto, la capa más externa de la composición ralentiza eficazmente y regula así la difusión del fármaco a través de la capa de recubrimiento cuando la composición es expuesta a un entorno acuoso, es decir, al tracto gastrointestinal. La tasa neta de difusión del fármaco depende principalmente de la capacidad del fluido gástrico para penetrar en la capa de recubrimiento o en la matriz, y de la solubilidad del propio fármaco.

[0103] En otra forma de realización de la invención, el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula en una formulación líquida oral. Las preparaciones líquidas para su administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, disoluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para proporcionar una liberación controlada o retardada del compuesto activo. Las formulaciones líquidas orales de 1-amino-alquilciclohexanos, tales como el neramexano, se describen en la Solicitud Internacional PCT N^o PCT/US2004/037026 (documento WO 2005/044228).

[0104] Para la administración oral en forma líquida, el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden combinarse con portadores inertes no tóxicos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, etanol, glicerol, agua), agentes suspensores (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia), vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de

almendras, ésteres grasos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o de propilo, o ácido sórbico), y similares. También pueden añadirse agentes estabilizantes tales como antioxidantes (BHA, BHT, galato de propilo, ascorbato de sodio, ácido cítrico) para estabilizar las formas de dosificación. Por ejemplo, las disoluciones pueden contener desde aproximadamente el 5 0,2 % hasta aproximadamente el 20 % en peso de neramexano, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, dichas formulaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y carboximetil celulosa como agente espesante, u otros excipientes.

10 **[0105]** En otra forma de realización, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una solución oral que contiene un conservante, un edulcorante, un solubilizante y un disolvente. La solución oral puede incluir uno o más tampones, sabores o excipientes adicionales. En una forma de realización adicional se añade menta u otro sabor a la formulación líquida oral del derivado de neramexano.

15 **[0106]** La invención también proporciona un envase farmacéutico o un kit que comprende uno o más recipientes que contienen neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente, más de los ingredientes de la formulación. En una forma de realización específica, se proporciona el neramexano como una solución oral (2 mg/ml) para su administración mediante el uso de una jeringa con una capacidad de 2 cucharas de café (dosis KORC®). Cada jeringa oral tiene unas oquedades azules marcadas para la medición, con las líneas del 20 lado derecho de la jeringa (la punta hacia abajo) representando las unidades en tsp y las de la izquierda representando las unidades en ml.

25 **[0107]** La cantidad terapéuticamente eficaz óptima puede ser determinada experimentalmente teniendo en cuenta el modo de administración exacto con el que se va a administrar el fármaco, la indicación a la que se dirige la administración, el sujeto implicado (por ejemplo, peso corporal, salud, edad, sexo, etc.) y la preferencia y la experiencia del médico o del veterinario tratante.

30 **[0108]** La toxicidad y la eficacia terapéutica del neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en animales de experimentación, por ejemplo, mediante la determinación de la DL₅₀ (la dosis letal para el 50 % de la población) y de la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La proporción de dosis entre el efecto terapéutico y el tóxico es el índice terapéutico, y puede ser expresado como la proporción DL₅₀ / DE₅₀. Se prefieren las composiciones de neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que muestran unos índices terapéuticos grandes.

35 **[0109]** Las dosis diarias adecuadas de los compuestos activos de la invención en el tratamiento terapéutico de seres humanos son de aproximadamente 0,01 - 10 mg/kg de peso corporal en una administración peroral, y de 0,001 - 10 mg/kg de peso corporal en una administración parenteral. Por ejemplo, para los adultos, las dosis diarias adecuadas de mesilato de neramexano incluyen unas dosis de 50 mg y de 75 mg al día. También es adecuada una cantidad equimolar de otra sal, de un solvato, de un isómero, de un conjugado, de un profármaco o de un derivado 40 del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como el clorhidrato de neramexano.

45 **[0110]** Las dosis diarias indicadas en este documento pueden ser administradas, por ejemplo, como una o dos unidades de dosificación una, dos veces o tres veces al día. Las dosis adecuadas por unidad de dosificación pueden ser, por lo tanto, la dosis diaria dividida (por ejemplo, equitativamente) entre el número de unidades de dosificación administradas al día, y por lo tanto será típicamente aproximadamente igual a la dosis diaria o a una mitad, un tercio, un cuarto o un sexto de la misma. Las dosis por unidad de dosificación pueden calcularse por tanto partir de cada dosis diaria indicada en este documento. Puede observarse que una dosis diaria de 5 mg, por ejemplo, proporciona una dosis por unidad de dosificación de, por ejemplo, aproximadamente 5 mg, 2,5 mg, 1,67 mg, 1,25 mg y 0,83 mg, dependiendo del régimen de dosificación elegido. Correspondientemente, una dosis de 150 mg al día se 50 corresponde con unas dosis por unidad de dosificación de, por ejemplo, aproximadamente 150 mg, 75 mg, 50 mg, 37,5 mg y 25 mg para los correspondientes regímenes de dosificación.

55 **[0111]** La duración del tratamiento puede ser a corto plazo, por ejemplo, de varias semanas (por ejemplo, de 8 - 14 semanas), o a largo plazo hasta que el médico tratante considere que ya no es necesaria una administración adicional.

Ejemplos de formulaciones representativas

60 **[0112]** Con ayuda de los disolventes, agentes auxiliares y portadores usados habitualmente, los principios activos pueden ser procesados en disoluciones, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, y similares. Los comprimidos adecuados para su administración oral pueden prepararse mediante técnicas de compresión convencionales. Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente a modo de ilustración y no deben ser interpretados como limitantes.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 1: comprimidos de liberación inmediata de mesilato de neramexano

[0113] Las Tablas 1 - 4 proporcionan la elaboración de comprimidos de liberación inmediata de neramexano en dosis de 12,5, 25,0, 37,5 y 50,0 mg, incluyendo los componentes activos, los agentes de recubrimiento y otros 5 excipientes.

Tabla 1 - Mesilato de neramexano, comprimidos recubiertos con película de 12,5 mg

Componente	Cantidad [mg]	Función
Mesilato de neramexano	12,50	Principio activo farmacéutico
Celulosa microcristalina	103,25	Aglutinante
Croscarmelosa sódica	6,25	Disgregante
Dióxido de silicio coloidal	1,25	Promotor de la fluidez
Talco	1,25	Deslizante
Estearato de magnesio	0,50	Lubricante
Peso del núcleo	125,00	
Recubrimiento (HPMC), Opadry o Sepifilm	5,00	Recubrimiento
Peso del recubrimiento	5,00	
Peso total del comprimido recubierto	130,00	

Tabla 2 - Mesilato de neramexano, comprimidos recubiertos con película de 25,0 mg

Componente	Cantidad [mg]	Función
Mesilato de neramexano	25,00	Principio activo farmacéutico
Celulosa microcristalina	206,50	Aglutinante
Croscarmelosa sódica	12,5	Disgregante
Dióxido de silicio coloidal	2,50	Promotor de la fluidez
Talco	2,50	Deslizante
Estearato de magnesio	1,00	Lubricante
Peso del núcleo	250,00	
Recubrimiento (HPMC), Opadry o Sepifilm	10,00	Recubrimiento
Peso del recubrimiento	10,00	
Peso total del comprimido recubierto	260,00	

Tabla 3 - Mesilato de neramexano, comprimidos recubiertos con película de 37,5 mg

Componente	Cantidad [mg]	Función
Mesilato de neramexano	37,50	Principio activo farmacéutico
Celulosa microcristalina	309,75	Aglutinante
Croscarmelosa sódica	18,75	Disgregante
Dióxido de silicio coloidal	3,75	Promotor de la fluidez
Talco	3,75	Deslizante
Estearato de magnesio	1,50	Lubricante
Peso del núcleo	375,00	

Recubrimiento (HPMC), Opadry o Sepifilm	15,00	Recubrimiento
Peso del recubrimiento	15,00	
Peso total del comprimido recubierto	390,00	

Tabla 4 - Mesilato de neramexano, comprimidos recubiertos con película de 50,0 mg

Componente	Cantidad [mg]	Función
Mesilato de neramexano	50,00	Principio activo farmacéutico
Celulosa microcristalina	413,00	Aglutinante
Croscarmelosa sódica	25,00	Disgregante
Dióxido de silicio coloidal	5,00	Promotor de la fluidez
Talco	5,00	Deslizante
Estearato de magnesio	2,00	Lubricante
Peso del núcleo	500,00	
Recubrimiento (HPMC), Opadry o Sepifilm	20,00	Recubrimiento
Peso del recubrimiento	20,00	
Peso total del comprimido recubierto	520,00	

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 2: solución oral de mesilato de neramexano

5

[0114] La Tabla 5 proporciona la elaboración de una solución oral de neramexano con unas fuerzas de 2, 5, 10 y 20 mg/ml.

Tabla 5 - solución oral de neramexano

Fuerza	2 mg/ml	5 mg/ml	10 mg/ml	20 mg/ml
Ingredientes	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v
Mesilato de neramexano	0,2	0,5	1,0	2,0
Solución de sorbitol, USP, al 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
Aroma, menta natural #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.	C. S.	C. S.	C. S.

10

Ejemplos

[0115] Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar su ámbito.

15 **EJEMPLO 1: ensayo experimental controlado por placebo con enmascaramiento doble de neramexano para el tratamiento de los acúfenos**

[0116] El objetivo de este proyecto experimental era realizar un ensayo clínico para evaluar la eficacia del neramexano como un tratamiento para los acúfenos. El objetivo primario de este estudio era comparar la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad del mesilato de neramexano a tres dosis diferentes (25, 50 o 75 mg/d) con placebo en sujetos con acúfenos subjetivos de al menos una gravedad moderada.

5

Diseño del estudio

[0117] En un estudio con grupos paralelos controlado por placebo aleatorizado multicéntrico y con enmascaramiento doble se evaluó la eficacia del neramexano en sujetos que padecían acúfenos de una gravedad al menos moderada. Se distribuyeron aleatoriamente aproximadamente 100 pacientes, que cumplían los criterios de inclusión en particular y no cumplían ningún criterio de exclusión en particular, en cada uno de cuatro grupos de tratamiento con enmascaramiento doble (mesilato de neramexano 25, 50, 75 mg/d o placebo), dando como resultado aproximadamente 400 pacientes en total.

[0118] El periodo de tratamiento con enmascaramiento doble de 16 semanas consistió en un periodo de ajuste ascendente de la dosis de 4 semanas y un periodo de tratamiento con dosis fijas de 12 semanas con una dosificación de mantenimiento b.i.d. no modificada. En el caso de una baja tolerabilidad, sin embargo, el investigador podía considerar una reducción de la dosis en 25 mg/d (o de placebo, respectivamente). Después de la fase de tratamiento, había un periodo de seguimiento de 4 semanas sin ningún tratamiento activo ni restricciones de terapias concomitantes. En total, este estudio implicó siete visitas de estudio: cribado, situación inicial y al final de las semanas 4, 8, 12, 16 y 20. (Los participantes recibieron bien mesilato de neramexano (por ejemplo, 50 mg, como comprimidos de liberación inmediata de 25 mg administrados dos veces al día) o bien placebo dos veces al día durante 16 semanas. El ajuste ascendente de la dosis del mesilato de neramexano se realizó en etapas semanales de 12,5 o de 25 mg durante un periodo de ajuste ascendente de la dosis de 4 semanas precedente al periodo de tratamiento con dosis fijas de 12 semanas. El tratamiento fue seguido por un periodo de seguimiento de cuatro semanas).

[0119] Las visitas programadas para la evaluación de cada paciente fueron como sigue:

[0120] Visita 1 (cribado): después de firmar el formulario de autorización, el sujeto se sometió a un examen físico y a unas pruebas clínicas de laboratorio. La elegibilidad del paciente para el estudio fue evaluada mediante la comprobación de los criterios de inclusión / exclusión. Se llevó a cabo una entrevista sobre los acúfenos iniciales. El sujeto también completó un Tinnitus-Beeinträchtigung-Fragebogen (TBF-12) (es decir, una versión de 12 puntos alemana modificada y validada (Greimel KV y col., Tinnitus-Beeinträchtigung-Fragebogen (TBF-12). Manual. Frankfurt am Main: Swets & Zeitlinger B.V.; 2000) del Tinnitus Handicap Inventory o THI de 25 puntos (Newman CW, y col., Development of the Tinnitus Handicap Inventory. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122 (2): 143 - 148; Newman CW, y col., Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome. J Am Acad Audiol 1998; 9 (2): 153 - 160.)), un cuestionario a escala hospitalaria de ansiedad y depresión - subescala de depresión (HADS-D) y un cuestionario de hiperacusia (Geräuschüberempfindlichkeit-Fragenbogen (GÜF)) (si fuera aplicable).

[0121] Visita 2 (situación inicial): al sujeto se le preguntó sobre los acontecimientos adversos y los cambios en la medicación concomitante / enfermedad, acontecimientos / cambios que fueron documentados. Se evaluó la elegibilidad del sujeto para el estudio basándose en una revisión de los criterios de inclusión / exclusión. Se revisaron con el sujeto los procedimientos del ensayo, así como las medicaciones concomitantes permitidas y prohibidas. Se llevó a cabo una entrevista sobre los acúfenos iniciales. El sujeto también completó un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si fuera aplicable). El sujeto fue admitido en el estudio y la medicación del estudio (placebo o neramexano) fue dispensada como se describe a continuación.

[0122] Visita 3 (Semana 4): esta visita tuvo lugar al final de la secuencia de ajuste ascendente de la dosis de 4 semanas. Al sujeto se le preguntó sobre los acontecimientos adversos y los cambios en la medicación concomitante / enfermedad, acontecimientos / cambios que fueron documentados. Se llevó a cabo una entrevista de seguimiento de los acúfenos. El sujeto también completó un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GUF (si fuera aplicable). Se evaluó el cumplimiento terapéutico y se dispensó la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe a continuación.

[0123] Visita 4 (Semana 8): esta visita tuvo lugar al final del periodo de tratamiento con enmascaramiento doble a dosis fijas de 4 semanas. Al sujeto se le preguntó sobre los acontecimientos adversos y los cambios en la medicación concomitante / enfermedad, cambios que fueron documentados. Se recogieron muestras sanguíneas con objeto de determinar la concentración previa a la dosis de neramexano. Se llevó a cabo una entrevista de seguimiento de los acúfenos. El sujeto también completó un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si fuera aplicable). Se evaluó el cumplimiento terapéutico y se dispensó la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe a continuación.

[0124] Visita 5 (Semana 12): esta visita tuvo lugar al final del segundo periodo de tratamiento con enmascaramiento doble a dosis fijas de 4 semanas. Al sujeto se le preguntó sobre los acontecimientos adversos y los cambios en la medicación concomitante / enfermedad, cambios que fueron documentados. Se llevó a cabo una entrevista de seguimiento de los acúfenos. El sujeto también completó un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si fuera aplicable). Se evaluó el cumplimiento terapéutico y se dispensó la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe a continuación.

[0125] Visita 6 (Semana 16, final del tratamiento). Esta visita tuvo lugar al final del periodo de tratamiento con enmascaramiento doble a dosis fijas de 12 semanas. Al sujeto se le preguntó sobre los acontecimientos adversos y los cambios en la medicación concomitante / enfermedad, cambios que fueron documentados. Se llevó a cabo una evaluación clínica de laboratorio. Se llevó a cabo una entrevista de seguimiento de los acúfenos y el sujeto completó un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si fuera aplicable). También se llevó a cabo una audiometría de tonos puros (por conducción aérea).

[0126] Visita 7 (Semana 20): esta visita tuvo lugar al final del periodo de seguimiento de 4 semanas después de la última dosis de la medicación en estudio. Con el sujeto se realiza una revisión de las medicaciones concomitantes así como de la aparición de acontecimientos adversos desde la última visita. Se llevó a cabo una entrevista de seguimiento de los acúfenos y el sujeto completó un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si fuera aplicable).

Administración del neramexano

[0127] Los comprimidos de liberación inmediata de mesilato de neramexano (de 12,5 mg y de 25 mg) y los correspondientes comprimidos de placebo se administraron como comprimidos recubiertos con película.

[0128] La medicación fue suministrada en cajas de envases alveolados que fueron dispensadas desde la Visita 2 hasta la Visita 5. Cada caja de envases alveolados contenía 4 envases alveolados para 4 semanas de tratamiento y 1 envase alveolado de reserva. Los envases alveolados estaban identificados según las semanas de tratamiento. La medicación diaria dentro de los envases alveolados estaba identificada diariamente. La medicación en estudio para cada día del estudio consistía en 4 comprimidos individuales. Un envase alveolado consistía en 32 comprimidos (7 días, 4 comprimidos al día y un día de reserva, 4 comprimidos al día). Un envase de medicación por paciente consistía en 5 cajas. Se añadió la caja 2 como medicación de reserva para la caja 1 (periodo de ajuste ascendente de la dosis) y solo debía ser dispensada si el sujeto perdía un envase alveolado de la caja 1 o la caja completa.

[0129] La medicación en estudio fue dispensada en la Visita 2 (situación inicial, día 0). Cada paciente recibió una caja de envases alveolados que contenía 5 envases alveolados (incluyendo un envase alveolado de reserva) de la medicación en estudio con enmascaramiento doble (es decir, 32 comprimidos). A los sujetos se les indicó que tomaran 2 comprimidos dos veces al día (4 comprimidos/d), comenzando el día después de la dispensación de la medicación en estudio, hasta que volvieran para su siguiente visita del estudio (Visita 3). Para aquellos sujetos a los que se les asignó recibir medicación activa, se incorporaron algunos comprimidos de placebo en el régimen de dosificación para asegurar el enmascaramiento durante el periodo de ajuste ascendente de la dosis. La dosis de mantenimiento fija objetivo de 25, 50 o 75 mg/d se administró a partir de la quinta semana del tratamiento con enmascaramiento doble y se continuó a lo largo del estudio. En cada una de las subsiguientes visitas (Visitas 3, 4 y 5, correspondientes al final de las semanas 4, 8 y 12), los pacientes recibieron otra caja de envases alveolados que contenía 5 envases alveolados para los intervalos de 4 semanas, con la medicación de enmascaramiento doble para el periodo tratamiento de intervención hasta la siguiente visita del estudio. El esquema de dosificación se muestra en la Tabla 6.

[0130] A lo largo del periodo de tratamiento con enmascaramiento doble, los pacientes debían continuar tomando 2 x 2 comprimidos de la medicación al día a unos intervalos constantes de 12 horas. En el caso de que el paciente ya haya tomado la dosis matutina de la medicación en estudio el día de las Visitas 4 y 6 (Semana 8 y Semana 16), no debía realizarse la recogida de sangre programada. El investigador tenía que volver a dispensar una cantidad suficiente de la medicación en estudio. El paciente debía continuar tomando 2 por 2 comprimidos a un intervalo constante de 12 horas y tenía que volver para realizar la recogida de sangre previa a la dosis de neramexano en la ventana temporal de las Visitas 4 y 6.

Tabla 6 - Administración de mesilato de neramexano

Grupo de tratamiento	Periodo de ajuste ascendente de la dosis con enmascaramiento doble de 4 semanas				Periodo de dosis fija con enmascaramiento doble de 12 semanas	Seguimiento de 4 semanas
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semanas 5 - 16	Semanas 17 - 20

Dosis alta	12,5 / 0	12,5 / 12,5	25 / 12,5	25 / 25	37,5 / 37,5 (75 mg/d)	-
Dosis media	12,5 / 0	12,5 / 0	12,5 / 12,5	25 / 12,5	25 / 25 (50 mg/d)	-
Dosis baja	12,5 / 0	12,5 / 0	12,5 / 0	12,5 / 0	12,5 / 12,5 (25 mg/d)	-
Placebo	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	-
(xx / xx) se refiere a la dosis matutina / vespertina en mg, respectivamente						

- [0131]** En el caso de una baja tolerabilidad, el investigador podía considerar una reducción de la dosis de 25 mg/d mediante la omisión del comprimido mayor de la mañana, que constituía una reducción de la dosis eficaz únicamente en los grupos de 75 mg/d y 50 mg/d de mesilato de neramexano. Después de omitir el comprimido mayor (de 25 mg o de placebo, respectivamente) de la dosis matutina, estos pacientes podían continuar entonces el curso del estudio según estaba programado, recibiendo únicamente un comprimido menor como la dosis matutina (de 12,5 mg o de placebo, respectivamente) y 2 comprimidos de diferentes tamaños (de 12,5 mg, de 25 mg o de placebo, respectivamente) como las dosis vespertinas. La dosis debía mantenerse estable hasta el final del estudio.
- 10 **[0132]** A los sujetos se les indicó que tomaran la medicación en estudio siempre en un punto temporal individualmente conveniente pero estable a lo largo del transcurso del estudio, y a un intervalo de dosificación constante de 12 horas siempre que fuera posible (por ejemplo, a las 6:00 h y a las 18:00 h o a las 8:00 h y a las 20:00 h). En cada visita del estudio, el investigador preguntaba sobre los puntos temporales de la toma de la medicación en estudio del día anterior. Al final de las semanas 4, 8, 12 y 16 (o tras una finalización temprana), los
- 15 pacientes volvían al sitio de estudio llevando sus cajas de envases alveolados que contenían 5 envases alveolados en las mismas para una evaluación del cumplimiento terapéutico.

Eficacia

20 Criterio de valoración primario

[0133]

- 25 - el cambio en la puntuación total del TBF-12 desde la situación inicial (Visita 2) hasta la visita final (Visita 6, es decir, la Semana 16) era el criterio de valoración primario de eficacia en este estudio.

Criterios de valoración secundarios

[0134]

- 30 - la puntuación total del TBF-12 (valores y cambio absoluto desde la situación inicial) en todas las visitas posteriores a la de la situación inicial excepto la visita final.
- 35 - el cambio en la puntuación total del TBF-12 desde la Semana 16 hasta la Semana 20 (valores y cambios absolutos).
- las puntuaciones factoriales del TBF-12 (valores y cambio absoluto desde la situación inicial, incluyendo el cambio desde la Semana 16 hasta la Semana 20) en todas las visitas posteriores a la de la situación inicial.
- 40 - el cuestionario de hiperacusia GÜF ("Geräuschüberempfindlichkeits-Fragebogen"), valores y cambio absoluto desde la situación inicial, incluyendo el cambio desde la Semana 16 hasta la Semana 20, las puntuaciones totales y factoriales en todas las visitas posteriores a la de la situación inicial si había hiperacusia presente.
- la impresión clínica global del cambio: el punto 27 de la entrevista de seguimiento de los acúfenos se resume tras la dicotomización de las respuestas en cualquier mejora (valores 1, 2, 3) frente a ninguna mejora (valores 4, 5, 6, 7) y en una mejora notable (valores 1, 2) frente a ninguna mejora notable (valores 3, 4, 5, 6, 7).
- 45 - la puntuación total del HADS-D, así como las puntuaciones de la subescala de depresión y ansiedad (valores y cambio absoluto desde la situación inicial, también el cambio desde la semana 16 hasta la semana 20) en todas las visitas posteriores a la de la situación inicial.
- 50 - los valores de la entrevista de los acúfenos (inicial y de seguimiento) en todas las visitas posteriores a la de la situación inicial; cambio absoluto desde la situación inicial y cambio desde la Semana 16 hasta la Semana 20 para los puntos 8, 9, 10, 19, 20, 21, 24, 25 y 26 de la entrevista seguimiento.
- 55

Análisis de los datos

- [0135]** Todos los análisis de eficacia se realizaron sobre la población de ITT mediante el uso de la metodología de traslación del último dato (LOCF). Con fines de sensibilidad, se realiza adicionalmente un análisis del conjunto por protocolo y de los casos observados. Todas las pruebas estadísticas usadas para probar los criterios de eficacia primaria (pruebas de confirmación) y de eficacia secundaria (exploradora) y todas las demás pruebas estadísticas usadas para los análisis exploradores eran pruebas de hipótesis bilaterales realizadas a un nivel de significación del 5 %. Se calcularon las estadísticas descriptivas estándar para todas las variables.
- 10 **[0136]** Se analizó el cambio desde la situación inicial (Visita 2) hasta la Semana 16 en la puntuación total del TBF-12 mediante el uso de un modelo de ANCOVA bifactorial con el grupo de tratamiento y los centros de estudio como los factores, y la puntuación total del TBF-12 en la situación inicial como covariable.
- 15 **[0137]** Para los parámetros de eficacia secundaria se realizó una comparación entre neramexano y placebo, si era apropiado, por visita, mediante el uso de un ANCOVA bifactorial con el grupo de tratamiento y los centros de estudio como los factores, y los correspondientes valores de la situación inicial del parámetro de eficacia como covariable.

Análisis

- 20 **[0138]** Este estudio clínico mostró unos resultados prometedores en términos de eficacia y seguridad. Además, este estudio también demostró que el esquema de dosificación mostrado en la Tabla 6 proporcionaba una tasa aceptable de abandonos relacionados con AE incluso a la dosis de 75 mg/d. Estos resultados se muestran en la Tabla 7.
- 25 Tabla 7 - Frecuencia de los pacientes con los acontecimientos adversos emergentes más comunes del tratamiento que conducen a un abandono por término preferido (EFS)

término preferido ¹ (MedDRA9,1)	Placebo (N = 112)		25 mg/d de neramexano (N = 108)		50 mg/d de neramexano (N = 107)		75 mg/d de neramexano (N = 102)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cualquier acontecimiento adverso que conduzca a un abandono	15	(13,4)	9	(8,3)	23	(21,5)	29	(28,4)
Mareos	4	(3,6)	2	(1,9)	6	(5,6)	15	(14,7)
Vértigo	1	(0,9)	0	(0,0)	4	(3,7)	3	(2,9)
Fatigue	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(1,9)	2	(2,0)
Dolor de cabeza	3	(2,7)	0	(0,0)	1	(0,9)	2	(2,0)
Hiperhidrosis	1	(0,9)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(2,0)
Gripe	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(2,0)
Náuseas	1	(0,9)	0	(0,0)	2	(1,9)	2	(2,0)
Agudeza visual reducida	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(2,0)
Acúfenos	0	(0,0)	2	(1,9)	0	(0,0)	1	(1,0)
Parestesia	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(1,9)	0	(0,0)
Depresión	1	(0,9)	1	(0,9)	2	(1,9)	0	(0,0)
Trastorno cardiovascular	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(1,9)	0	(0,0)

¹ Aparece en al menos 2 pacientes de cualquier grupo de tratamiento

EFS = evaluable para seguridad, N = número de pacientes en el respectivo grupo de tratamiento, n = número de pacientes con un acontecimiento adverso emergente en el tratamiento que conduce a un abandono

Cálculo de los porcentajes basados en N.

- [0139]** Estos hallazgos demuestran que el esquema de dosificación mostrado en la Tabla 6 o en el esquema de dosificación propuesto mostrado en la Tabla 8, a continuación, permiten un ajuste de dosis individual a una dosis objetivo ajustada según el peso corporal de desde 50 mg/día hasta 90 kg de peso corporal, o de 75 mg/día para los pacientes con un peso corporal de ≥ 90 kg.

Tabla 8 - Esquema de dosificación propuesto para el mesilato de neramexano

	Periodo con enmascaramiento doble				
	Semana				
Grupo de tratamiento	1	2	3	4	5 - 17 (13 semanas)
Neramexano 50 mg	0 (placebo / 12,5)	12,5 / 12,5	12,5 / 25	25 / 25	25 / 25
Neramexano 75 mg	0 (placebo / 12,5)	12,5 / 12,5	12,5 / 25	25 / 25	35,5 / 37,5
Placebo	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

[0140] Después de tomar un envase de ajuste ascendente de la dosis de cuatro semanas, los pacientes pueden continuar con una dosis de mantenimiento de 50 o de 75 mg de mesilato de neramexano al día. Por ejemplo, los pacientes comenzaban un tratamiento con neramexano que empezaba con un kit de inicio de 4 semanas (es decir, un envase de ajuste de dosis) y después cambiaban a una aplicación b.i.d. de comprimidos de 25 o de 37,5 mg, dependiendo de su peso corporal, con objeto de obtener una dosis de mantenimiento diaria de 50 o de 75 mg. Por lo tanto, el programa de dosificación propuesto mostrado en la Tabla 8 permite dos dosis de mantenimiento diferentes, por ejemplo, adaptadas al peso, en la semana 5.

10 Ejemplo 2: ensayo controlado por placebo con enmascaramiento doble de neramexano para el tratamiento de los acúfenos

[0141] El objetivo de este proyecto es realizar un ensayo clínico para evaluar adicionalmente la eficacia del neramexano como un tratamiento para los acúfenos. El objetivo primario de este estudio es comparar la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad del mesilato de neramexano con placebo en sujetos con acúfenos subjetivos de primera aparición persistentes unilaterales o bilaterales.

Diseño del estudio

[0142] En un estudio con grupos paralelos controlado por placebo aleatorizado multicéntrico y con enmascaramiento doble se evalúa la eficacia del neramexano en sujetos que padecen acúfenos. Los pacientes, que cumplieran los criterios de inclusión en particular y no cumplieran ningún criterio de exclusión en particular, se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento con enmascaramiento doble.

[0143] El periodo de tratamiento con enmascaramiento doble de 16 semanas consiste en un periodo de ajuste ascendente de la dosis de 4 semanas y un periodo de tratamiento con dosis fijas de 12 semanas con una dosificación de mantenimiento b.i.d. no modificada. En el caso de una baja tolerabilidad, sin embargo, el investigador puede considerar una reducción de la dosis en 25 mg/d. Después de la fase de tratamiento, hay un periodo de seguimiento de 4 semanas sin ningún tratamiento activo ni restricciones de terapias concomitantes. En total, este estudio implicó siete visitas de estudio: cribado, situación inicial y al final de las semanas 4, 8, 12, 16 y 20.

[0144] Las visitas programadas para la evaluación de cada paciente fueron como sigue:

[0145] Visita 1 (cribado): después de firmar el formulario de autorización, el sujeto se somete a un examen físico y a unas pruebas clínicas de laboratorio. La elegibilidad del paciente para el estudio se evalúa mediante la comprobación de los criterios de inclusión / exclusión. Se lleva a cabo una entrevista sobre los acúfenos iniciales. El sujeto también completa un Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen (TBF-12) (es decir, una versión de 12 puntos alemana modificada y validada (Greimel KV y col., Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen (TBF-12). Manual. Frankfurt am Main: Swets & Zeitlinger B.V.; 2000) del Tinnitus Handicap Inventory o THI de 25 puntos (Newman CW, y col., Development of the Tinnitus Handicap Inventory. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122 (2): 143 - 148; Newman CW, y col., Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome. J Am Acad Audiol 1998; 9 (2): 153 - 160.)), un cuestionario a escala hospitalaria de ansiedad y depresión - subescala de depresión (HADS-D) y un cuestionario de hiperacusia (Geräuschüberempfindlichkeit-Fragenbogen (GÜF)) (si fuera aplicable).

[0146] Visita 2 (situación inicial): al sujeto se le pregunta sobre los acontecimientos adversos y los cambios en la medicación concomitante / enfermedad, acontecimientos / cambios que son documentados. Se evalúa la elegibilidad del sujeto para el estudio basándose en una revisión de los criterios de inclusión / exclusión. Se revisan con el sujeto los procedimientos del ensayo, así como las medicaciones concomitantes permitidas y prohibidas. Se lleva a cabo una entrevista sobre los acúfenos iniciales. El sujeto también completa un cuestionario TBF-12, HADS-D y un

cuestionario GÜF (si fuera aplicable). El sujeto es admitido en el estudio y la medicación del estudio (placebo o neramexano) se dispensa como se describe a continuación.

5 **[0147] Visita 3** (Semana 4): esta visita tiene lugar al final de la secuencia de ajuste ascendente de la dosis de 4 semanas. Al sujeto se le pregunta sobre los acontecimientos adversos y los cambios en la medicación concomitante / enfermedad, acontecimientos / cambios que son documentados. Se lleva a cabo una entrevista de seguimiento de los acúfenos. El sujeto también completa un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si fuera aplicable). Se evalúa el cumplimiento terapéutico y se dispensa la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe a continuación.

10

[0148] Visita 4 (Semana 8): esta visita tiene lugar al final del periodo de tratamiento con enmascaramiento doble a dosis fijas de 4 semanas. Al sujeto se le pregunta sobre los acontecimientos adversos y los cambios en la medicación concomitante / enfermedad, cambios que son documentados. Se recogen muestras sanguíneas con objeto de determinar la concentración previa a la dosis de neramexano. Se lleva a cabo una entrevista de seguimiento de los acúfenos. El sujeto también completa un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si fuera aplicable). Se evalúa el cumplimiento terapéutico y se dispensa la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe a continuación.

15

[0149] Visita 5 (Semana 12): esta visita tiene lugar al final del segundo periodo de tratamiento con enmascaramiento doble a dosis fijas de 4 semanas. Al sujeto se le pregunta sobre los acontecimientos adversos y los cambios en la medicación concomitante / enfermedad, cambios que son documentados. Se lleva a cabo una entrevista de seguimiento de los acúfenos. El sujeto también completa un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si fuera aplicable). Se evalúa el cumplimiento terapéutico y se dispensa la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe a continuación.

20

[0150] Visita 6 (Semana 16, final del tratamiento). Esta visita tiene lugar al final del periodo de tratamiento con enmascaramiento doble a dosis fijas de 12 semanas. Al sujeto se le pregunta sobre los acontecimientos adversos y los cambios en la medicación concomitante / enfermedad, cambios que son documentados. Se lleva a cabo una evaluación clínica de laboratorio. Se lleva a cabo una entrevista de seguimiento de los acúfenos y el sujeto completa un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si fuera aplicable). También se lleva a cabo una audiometría de tonos puros (por conducción aérea).

25

[0151] Visita 7 (Semana 20): esta visita tiene lugar al final del periodo de seguimiento de 4 semanas después de la última dosis de la medicación en estudio. Con el sujeto se realiza una revisión de las medicaciones concomitantes así como de la aparición de acontecimientos adversos desde la última visita. Se lleva a cabo una entrevista de seguimiento de los acúfenos y el sujeto completa un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si fuera aplicable).

30

Administración del neramexano

35

[0152] Los comprimidos de liberación modificada de mesilato de neramexano (12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg y 75 mg) y los correspondientes comprimidos de placebo se administran para una administración de una vez al día.

[0153] La medicación es suministrada en cajas de envases alveolados que son dispensadas desde la Visita 2 hasta la Visita 5. Cada caja de envases alveolados contiene 4 envases alveolados para 4 semanas de tratamiento y 1 envase alveolado de reserva. Los envases alveolados están identificados según las semanas de tratamiento. La medicación diaria de los envases alveolados está identificada según el día.

40

[0154] La medicación en estudio se dispensa en la Visita 2 (situación inicial, día 0). Cada paciente recibe una caja de envases alveolados que contiene 5 envases alveolados (incluyendo un envase alveolado de reserva) de la medicación en estudio con enmascaramiento doble. El régimen de dosificación se muestra en la Tabla 9.

45

Tabla 9 - Administración de mesilato de neramexano

	Periodo con enmascaramiento doble				
	Semana				
Grupo de tratamiento	1	2	3	4	5 - 16 (12 semanas)
Neramexano 50 mg	12,5	25	37,5	50	50

Neramexano 75 mg	12,5	25	37,5	50	75
Placebo	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

Eficacia

Criterio de valoración primario

5

[0155]

- el cambio en la puntuación total del TBF-12 desde la situación inicial (Visita 2) hasta la visita final (Visita 6, es decir, la Semana 16) es el criterio de valoración primario de eficacia en este estudio.

10

Criterios de valoración secundarios

[0156]

- la puntuación total del TBF-12 (valores y cambio absoluto desde la situación inicial) en todas las visitas posteriores a la de la situación inicial excepto la visita final.
- el cambio en la puntuación total del TBF-12 desde la Semana 16 hasta la Semana 20 (valores y cambios absolutos).
- las puntuaciones factoriales del TBF-12 (valores y cambio absoluto desde la situación inicial, incluyendo el cambio desde la Semana 16 hasta la Semana 20) en todas las visitas posteriores a la de la situación inicial.
- el cuestionario de hiperacusia GÜF ("Geräuschüberempfindlichkeits-Fragebogen"), valores y cambio absoluto desde la situación inicial, incluyendo el cambio desde la Semana 16 hasta la Semana 20, las puntuaciones totales y factoriales en todas las visitas posteriores a la de la situación inicial si hay hiperacusia presente.
- la impresión clínica global del cambio: el punto 27 de la entrevista de seguimiento de los acúfenos se resume tras la dicotomización de las respuestas en cualquier mejora (valores 1, 2, 3) frente a ninguna mejora (valores 4, 5, 6, 7) y en una mejora notable (valores 1, 2) frente a ninguna mejora notable (valores 3, 4, 5, 6, 7).
- la puntuación total del HADS-D, así como las puntuaciones de la subescala de depresión y ansiedad (valores y cambio absoluto desde la situación inicial, también el cambio desde la semana 16 hasta la semana 20) en todas las visitas posteriores a la de la situación inicial.
- los valores de la entrevista de los acúfenos (inicial y de seguimiento) en todas las visitas posteriores a la de la situación inicial; cambio absoluto desde la situación inicial y cambio desde la Semana 16 hasta la Semana 20 para los puntos 8, 9, 10, 19, 20, 21, 24, 25 y 26 de la entrevista seguimiento.

15

20

25

30

35

Análisis de los datos

40

[0157] Todos los análisis de eficacia se realizaron sobre la población de ITT mediante el uso de la metodología de traslación del último dato (LOCF). Con fines de sensibilidad, se realiza adicionalmente un análisis del conjunto por protocolo y de los casos observados. Todas las pruebas estadísticas usadas para probar los criterios de eficacia primaria (pruebas de confirmación) y de eficacia secundaria (exploradora) y todas las demás pruebas estadísticas usadas para los análisis exploradores son pruebas de hipótesis bilaterales realizadas a un nivel de significación del 5 %. Se calculan las estadísticas descriptivas estándar para todas las variables.

45

[0158] Se analiza el cambio desde la situación inicial (Visita 2) hasta la Semana 15 en la puntuación total del TBF-12 mediante el uso de un modelo de ANCOVA bifactorial con el grupo de tratamiento y los centros de estudio como los factores, y la puntuación total del TBF-12 en la situación inicial como covariable.

50

[0159] Para los parámetros de eficacia secundaria se realiza la comparación entre neramexano y placebo, si es apropiado, por visita, mediante el uso de un ANCOVA bifactorial con el grupo de tratamiento y los centros de estudio como los factores, y los correspondientes valores de la situación inicial del parámetro de eficacia como covariable.

55

[0160] Este estudio clínico muestra unos resultados prometedores en términos de eficacia y seguridad.

EJEMPLO 3 ensayo experimental controlado por placebo con enmascaramiento doble de neramexano para

el tratamiento de la pérdida de audición

5 **[0161]** El objetivo de este proyecto experimental es realizar un ensayo clínico para evaluar la eficacia del neramexano como un tratamiento para la pérdida de audición. Puede esperarse que los pacientes aquejados de diversos grados de pérdida de audición que sean tratados con neramexano muestren una mejora en los criterios de valoración primarios (por ejemplo, cambio a la situación inicial en el nivel umbral de audición) y secundarios (por ejemplo, cambio a la situación inicial en las diferentes frecuencias en un audiograma de tonos puros) en comparación con los pacientes tratados con placebo. Un nivel umbral de audición puede definirse como la media de los niveles umbrales de audición de tonos puros a unas secuencias de prueba de 0,25, 0,5, 1, 2 y 4 kHz.

10

Diseño del estudio

[0162] El objetivo primario de este estudio es investigar la seguridad y la eficacia del mesilato de neramexano a unas dosis diarias de hasta 75 mg en el tratamiento de la pérdida de audición en comparación con placebo.

15

Administración de neramexano

[0163] Los comprimidos de liberación modificada de mesilato de neramexano de 25 mg y los correspondientes comprimidos de placebo se administraron como comprimidos recubiertos con película.

20

[0164] Se realiza un ajuste ascendente de la dosis del mesilato de neramexano (o de placebo) hasta una dosis diaria máxima de 75 mg, partiendo de una dosis diaria de 25 mg durante una semana y aumentando la dosis en etapas de 25 mg a intervalos semanales.

25 **[0165]** El tratamiento se inicia en la tarde del día de estudio 1. La dosis de partida diaria es de 25 mg de mesilato de neramexano por dosis para ser tomada durante 7 días al acostarse. En el día 8, la dosis diaria de mesilato de neramexano es aumentada hasta 50 mg durante otros 7 días (dos comprimidos por la tarde durante una semana). En el día 15, se realiza un ajuste ascendente de la dosis en los pacientes hasta 75 mg de mesilato de neramexano. Los pacientes continúan tomando el neramexano durante 13 semanas (tres comprimidos una vez al día por la tarde durante 13). Los pacientes que no toleren 75 mg al día pueden reducir la dosis de mesilato de neramexano en entre 25 mg y 50 mg durante el resto de la duración programada total del tratamiento. Por ejemplo, los pacientes que no toleren una dosis de 75 mg dosis están autorizados a volver a la etapa de una dosis de 50 mg. Entonces a los pacientes se les pide que permanezcan con la dosis de 50 mg durante el resto de la duración programada total del tratamiento de 7 semanas. Este régimen de dosificación se muestra en la Tabla 10.

35

Tabla 10 - Administración de mesilato de neramexano

Grupo de tratamiento	Periodo de ajuste ascendente de la dosis con enmascaramiento doble de 2 semanas		Periodo con enmascaramiento doble a dosis fija de 14 semanas	Seguimiento de 4 semanas
	1	2	3 - 16	17 - 20
mesilato de neramexano	0 / 25	0 / 50	0 / 7,5 mg/d	
Placebo	0 / 0	0 / 0	0 / 0	-

Eficacia

40 **Criterio de valoración primario**

[0166]

45 - el cambio desde la situación inicial en el nivel umbral de audición del oído izquierdo / derecho (dB) calculado como el promedio de los niveles umbral de audición de tonos puros a 0,25, 0,5, 1, 2 y 4 kHz.

Criterios de valoración secundarios

[0167]

50

- el cambio desde la situación inicial en el nivel umbral de audición de frecuencias altas en el oído izquierdo / derecho (dB) calculado como el promedio de los niveles umbral de audición de tonos puros a 4, 6, 8 y 10 kHz

- el cambio desde la situación inicial en las frecuencias individuales (umbrales de audición) en un audiograma de tonos puros (por conducción aérea)
- 5 - número de pacientes que responden al tratamiento
- resultados informados por los pacientes en una escala de Likert de 11 puntos (0 = la audición no es un problema, 10 = la audición es un problema en la medida de lo posible)
- 10 - cambio en el deterioro auditivo basado en el nivel umbral de audición:
 - no hay pérdida de frecuencias de audición < 20 dB
 - pérdida de audición leve 20 - 40 dB
 - pérdida de audición moderada > 40 - 70 dB
- 15 - pérdida de audición grave > 70 - 95 dB
 - pérdida de audición profunda > 95 dB

Análisis de los datos

20 **[0168]** Todos los análisis de eficacia se realizan sobre la población de ITT mediante el uso de la metodología de traslación del último dato (LOCF). Con fines de sensibilidad, se realiza adicionalmente un análisis del conjunto por protocolo y de los casos observados. Todas las pruebas estadísticas usadas para probar los criterios de eficacia primaria (pruebas de confirmación) y de eficacia secundaria (exploradora) y todas las demás pruebas estadísticas usadas para los análisis exploradores son pruebas de hipótesis bilaterales realizadas a un nivel de significación del 5 %. Se calculan las estadísticas descriptivas estándar para todas las variables.

30 **[0169]** El cambio desde la situación inicial (Visita 2) hasta la Semana 16 en el nivel umbral de audición del oído izquierdo / derecho (dB) calculado como el promedio de los umbrales del nivel de audición de tonos puros a 0,25, 0,5, 1, 2 y 4 kHz se analiza mediante el uso de un modelo de ANCOVA bifactorial con el grupo de tratamiento y los centros de estudio como los factores, y los correspondientes valores de la situación inicial del parámetro de eficacia como covariable.

35 **[0170]** Para los parámetros de eficacia secundaria se realiza la comparación entre neramexano y placebo, si es apropiado, por visita, mediante el uso de un ANCOVA bifactorial con el grupo de tratamiento y los centros de estudio como los factores, y el correspondiente valor de la situación inicial del parámetro de eficacia como covariable.

[0171] El grupo tratado con neramexano muestra una mejora en el criterio de valoración primario, así como los criterios de valoración secundarios, en comparación con el grupo con placebo.

40 **[0172]** Los envases de ajuste de dosis incluidos en el ámbito de la presente invención se comprenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que pretenden ser una ilustración y no una limitación del ámbito de la invención.

Ejemplo 4

45 **[0173]** El envase de ajuste de dosis mostrado en las **Figuras 1 - 4** comprende dos entidades separadas físicamente, en lo sucesivo denominadas "cubierta" e "inserto". La cubierta no se muestra en la Figura. La cubierta interior puede ser una funda que se desliza sobre el inserto (1) y esencialmente se ajusta al mismo, es decir, las dimensiones exteriores del inserto plegado son esencialmente las mismas que las dimensiones interiores de la cubierta. El inserto (1) también puede presentarse sin una cubierta.

[0174] Si se usa una cubierta, el inserto (1) está (completamente) contenido dentro de la cubierta cuando el inserto está completamente plegado y el envase de ajuste de dosis está adecuadamente cerrado (véase la Figura 3).

55 **[0175]** En estado cerrado, un kit que comprende el envase y las formas de dosificación con las diferentes dosis puede comprender adicionalmente instrucciones en un prospecto por separado, en el que el prospecto se desliza en el espacio entre la cubierta y el inserto. El prospecto también puede estar unido (parcialmente) al inserto (1) o a la cubierta.

60 **[0176]** Según se muestra en la **Figura 1**, el inserto (1) consiste en un área central plana (2) con la forma de un "cuadrado". Hay cuatro áreas rectangulares (en lo sucesivo denominadas "alas") (3) y (4) unidas a los cuatro bordes exteriores de dicha área central plana. El cuadrado puede estar elaborado en un material de cartón plastificado. El cuadrado como tal no comprende partes adicionales, en particular, ninguna cavidad alveolada. La información del producto puede estar impresa en este área.

[0177] En el estado completamente desplegado del inserto (1) según se muestra en las Figuras 1 y 2, las cuatro alas (3) y (4) están unidas al cuadrado (2) y se extienden a lo largo de la longitud de cada uno de los cuatro lados exteriores (bordes) del cuadrado. Las alas pueden estar hechas de una doble capa del mismo material que el cuadrado. Las alas comprenden las cavidades alveoladas para contener las formas de dosificación, según se describe con más detalle a continuación.

[0178] Todas las alas (3), (4) pueden estar plegadas a lo largo de un primer borde preplegado (que es el anteriormente mencionado borde exterior del cuadrado). Dos alas opuestas (4) comprenden un segundo borde dentro del área del ala que también está preplegado. Este escalonamiento de las distancias entre los bordes de los dos conjuntos de alas compuestas permite plegar las alas acomodando las cavidades alveoladas, que tienen típicamente un espesor de varios mm (véase la Figura 2). Según se muestra en la Figura 2, las alas (3) son plegadas un primer lugar en movimiento (5) mientras que las alas (4) son plegadas en la parte superior de las alas (3) en movimiento (6). Una vez plegadas, las alas quedan perpendiculares entre sí, un conjunto de dos (4) en la parte superior del otro conjunto de dos (3), cubriéndose completamente el cuadrado central (2) sin sobresalir del mismo (véanse las Figura 3 y 4).

[0179] Un ala comprende una "fila" o "columna" y el resto de las alas comprenden dos "filas" o "columnas" (las línea(s) de las cavidad(es) alveolada(s) se observarán como una "fila" o como una "columna" dependiendo de cómo se oriente el inserto) de más de dos, por ejemplo, siete cavidades alveoladas, respectivamente (véase la Figura 1).

[0180] En la fase no plegada (**Figuras 1 y 2**) del inserto, las "filas" y las "columnas" no están en contacto entre sí y están claramente separadas entre sí.

[0181] El inserto puede estar etiquetado como sigue: el ala que contiene una *fila / columna* de siete cavidades alveoladas comprende una etiqueta impresa en cada ala que indica el número de la semana (es decir, "Semana 1") y el resto de las alas que contienen dos *filas / columnas* de siete cavidades alveoladas comprenden, cada una, una etiqueta impresa en cada la que indica el número de la semana (es decir, desde la "Semana 2" hasta la "Semana 4").

[0182] Pueden organizarse semanas consecutivas en alas adyacentes (es decir, el ala de la "Semana 1" está inmediatamente adyacente a las alas de la "Semana 2" y de la "Semana 4", mientras que la "Semana 3" está ubicada enfrente en el otro lado del cuadrado).

[0183] Alternativamente pueden organizarse semanas consecutivas en pares opuestos entre sí (es decir, el ala de la "Semana 1" está inmediatamente adyacente a las alas de la "Semana 3" y de la "Semana 4", respectivamente, mientras que la "Semana 2" está ubicada enfrente en el otro lado del cuadrado).

[0184] Cada fila(s) de cavidades alveoladas (una semana) puede(n) colocarse sobre una línea de fondo que está coloreada, en la que el color puede tener un tono más oscuro de gris / azul cuanto mayor sea la dosis (es decir, en gris para la *Semana 1* y en azul oscuro para la *Semana 4*). Cada ala también puede comprender un conjunto de siete indicios que varían desde el día "1" hasta el "28" junto a cada cavidad alveolada para indicar los días sucesivos de las cuatro semanas. En particular, un ala puede tener las cavidades alveoladas marcadas con "Día 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7", la siguiente a la puede tener las cavidades alveoladas marcadas con "Día 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14", y así sucesivamente (véase la Figura 1). Las anteriormente mencionadas marcas pueden estar presentes en el lado interior y exterior del ala (véanse las **Figuras 1 y 4**).

[0185] El exterior de cada la también puede estar marcado en la esquina inferior izquierda del exterior de cada ala con un valor para la respectiva dosis del 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, de mesilato de neramexano).

EJEMPLO 5

[0186] El envase de ajuste de dosis mostrado en las **Figuras 5 y 6** comprende un inserto (10) que consiste esencialmente en una "hilera" de dos o más (por ejemplo, cuatro) compartimentos plegables (11) - (14), es decir, cajas rectangulares que comprenden, en este caso, siete o catorce cavidades alveoladas por caja. Los compartimentos están conectados por juntas en bisagra (15), por ejemplo, hechas de un material flexible similar al papel.

[0187] Los compartimentos / cajas (11) hasta (14) de la hilera tienen unas dimensiones comparables a las de las alas (3) y (4) analizadas en el ejemplo previo.

[0188] Los cuatro compartimentos (cajas) forman una "hilera" de compartimentos, es decir, el primer compartimento está plegablemente conectado con el segundo compartimento, el segundo compartimento está plegablemente conectado con el tercer compartimento y el tercer compartimento está plegablemente conectado con

el cuarto compartimento (véanse las **Figuras 5 y 6**).

[0189] En el estado completamente extendido (**Figura 5**), los cuatro compartimentos están alineados entre sí.

5 **[0190]** En el estado completamente plegado, las cuatro cajas / compartimentos están uno encima del otro formando una caja rectangular con la misma longitud y anchura que el compartimento individual.

10 **[0191]** En una etapa intermedia, debido a la conexión flexible ("en bisagra") entre dos compartimentos adyacentes, las cuatro cajas / compartimentos configuran una forma de "M" en varios grados de compresión o de extensión (véase la Figura 6). Opcionalmente, el prospecto unido (15) puede proporcionar la información pertinente.

[0192] Cada compartimento puede estar marcado para mostrar la semana (que varía entre la "semana 1" y la "Semana 4"), la dosis y el día de la semana.

15 **[0193]** Adicionalmente, el aumento de la dosis entre los conjuntos puede estar indicado por una línea coloreada de fondo que subraye las cuatro cavidades alveoladas, cuya intensidad aumenta desde el compartimento situado más a la izquierda ("Semana 1") hasta el compartimento situado más a la derecha ("Semana 4").

EJEMPLO 6

20

[0194] El envase de ajuste de dosis mostrado en la **Figura 7** comprende un refuerzo rectangular que está dividido en cuatro secciones. Cada sección está formada por siete (en una fila) o catorce (en dos filas de siete) cavidades alveoladas.

25 **[0195]** Cada sección puede estar marcada para mostrar la semana (que varía entre la "Semana 1" y la "Semana 4"), la dosis y el día de la semana.

EJEMPLO 7

30 **[0196]** El envase de ajuste de dosis mostrado en la **Figura 8** comprende un refuerzo circular que está dividido en cuatro secciones. Cada sección está formada por siete (en una fila) o catorce (en dos filas de siete) cavidades alveoladas.

35 **[0197]** Cada sección puede estar marcada para mostrar la semana (que varía entre la "Semana 1" y la "Semana 4"), la dosis y el día de la semana.

EJEMPLO 8

40 **[0198]** El envase de ajuste de dosis mostrado en la **Figura 9** comprende un refuerzo plegable hecho de, por ejemplo, un material flexible similar al papel, que está dividido en cuatro compartimentos. El primer compartimento está plegablemente conectado con el segundo compartimento, el segundo compartimento está plegablemente conectado con el tercer compartimento y el tercer compartimento está plegablemente conectado con el cuarto compartimento

45 **[0199]** Cada compartimento está formado por siete (en una fila) o catorce (en dos filas de siete) cavidades alveoladas.

[0200] Cada compartimento puede estar marcado para mostrar la semana (que varía entre la "Semana 1" y la "Semana 4"), la dosis y el día de la semana.

REIVINDICACIONES

1. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno del oído interno, donde dicho neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en un esquema de ajuste de dosis que comprende un ajuste ascendente de la dosis del neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dosis crecientes por etapas de 25 mg o 12,5 mg a intervalos semanales durante un periodo de cuatro a cinco semanas para conseguir una dosis eficaz de 50 a 75 mg al día.
2. Uso de neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del oído interno, donde dicho medicamento se administra en un esquema de ajuste de dosis que comprende un ajuste ascendente de la dosis del neramexano o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dosis crecientes por etapas de 25 mg o 12,5 mg a intervalos semanales durante un periodo de cuatro a cinco semanas para conseguir una dosis eficaz de 50 a 75 mg al día.
3. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o el uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el esquema de ajuste de dosis comprende un ajuste ascendente de la dosis del neramexano, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo de cuatro semanas para conseguir una dosis eficaz de 50 mg al día.
4. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, o el uso de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, donde el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra de acuerdo con el siguiente programa: una vez al día a una dosis de 12,5 mg al día durante la primera semana, dos veces al día, donde cada dosis es de 12,5 mg para la segunda semana, dos veces al día, donde una dosis es de 12,5 mg y la otra dosis es de 25 mg para la tercera semana y dos veces al día, donde cada dosis es de 25 mg para la cuarta semana.
5. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o el uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el esquema de ajuste de dosis comprende un ajuste ascendente de la dosis del neramexano, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo de cinco semanas para conseguir una dosis eficaz de 75 mg al día.
6. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 5, o el uso de acuerdo con la reivindicación 2 ó 5, donde el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra de acuerdo con el siguiente programa: una vez al día a una dosis de 12,5 mg al día durante la primera semana, dos veces al día, donde cada dosis es de 12,5 mg para la segunda semana, dos veces al día, donde una dosis es de 12,5 mg y la otra dosis es de 25 mg para la tercera semana y dos veces al día, donde cada dosis es de 25 mg para la cuarta semana y dos veces al día, donde cada dosis es de 37,5 mg para la quinta semana.
7. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 6, o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, donde en las semanas durante las que se administran dosis mixtas, la dosis que comprende la concentración mayor se administra en la segunda dosis diaria.
8. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 7, o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, donde la sal farmacéuticamente aceptable del neramexano es mesilato de neramexano.
9. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 8, o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, donde el trastorno del oído interno se elige de entre acúfenos, vértigo, pérdida de audición, dolor de oídos crónico, fístula perilinfática, hidropesía endolinfática secundaria, laberintitis y neuritis vestibular, neuroma acústico, ototoxicidad, enfermedades autoinmunes del oído interno (AIED) y enfermedad de Ménière.
10. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 9, o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, donde el trastorno del oído interno se selecciona entre vértigo posicional paroxístico (BPPV), pérdida de audición incluyendo subindicaciones tales como traumatismo acústico, pérdida de audición inducida por ruido, pérdida de audición neurosensible, pérdida de audición mixta, pérdida de audición inespecífica, pérdida de audición ototóxica (ototoxicidad), pérdida de audición inducida por fármacos, pérdida de audición inducida por sustancias químicas medioambientales, pérdida de audición inducida por cáncer, pérdida de audición inducida quirúrgicamente, pérdida de audición inducida por radiación, pérdida de audición inducida por infecciones, pérdida de audición súbita (idiopática), trastornos del procesado auditivo y presbucusia.

11. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el trastorno del oído interno son acúfenos.
12. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el trastorno del oído interno son acúfenos subjetivos u objetivos en la respectiva forma aguda, subaguda o crónica.
13. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el trastorno del oído interno son acúfenos cocleares, acúfenos asociados con una pérdida de audición o acúfenos asociados con una pérdida de audición leve.
14. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el trastorno del oído interno son acúfenos de al menos una gravedad moderada.
15. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el trastorno del oído interno son acúfenos subjetivos de primera aparición, persistentes, unilaterales o bilaterales.
16. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 15, o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15, donde el esquema de ajuste de dosis comprende un ajuste ascendente de la dosis del neramexano, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo de cuatro semanas para conseguir una dosis objetivo ajustada al peso corporal de 50 mg/día hasta 90 kg de peso corporal, o durante un periodo de cinco semanas para conseguir una dosis objetivo ajustada al peso corporal de 75 mg/día para los pacientes con un peso corporal de ≥ 90 kg.
17. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 16, o el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 16, donde el neramexano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se proporcionan en forma de un envase de ajuste de dosis para proporcionar dicho neramexano o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo en al menos dos dosis diferentes.
18. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el envase de ajuste de dosis comprende al menos dos conjuntos de formas de dosificación de dosis similares, comprendiendo cada conjunto al menos tres regiones abordables individualmente, y cada región abordable comprende o está representada por dicho neramexano o por una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo en forma de un comprimido.
19. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el uso de acuerdo con la reivindicación 18, donde las al menos tres regiones abordables individualmente dentro de cada conjunto de dichos envases de ajuste de dosis están dispuestas esencialmente a lo largo de al menos una línea horizontal (que define una "fila") o están dispuestas esencialmente a lo largo de al menos una línea vertical (que define una "columna").

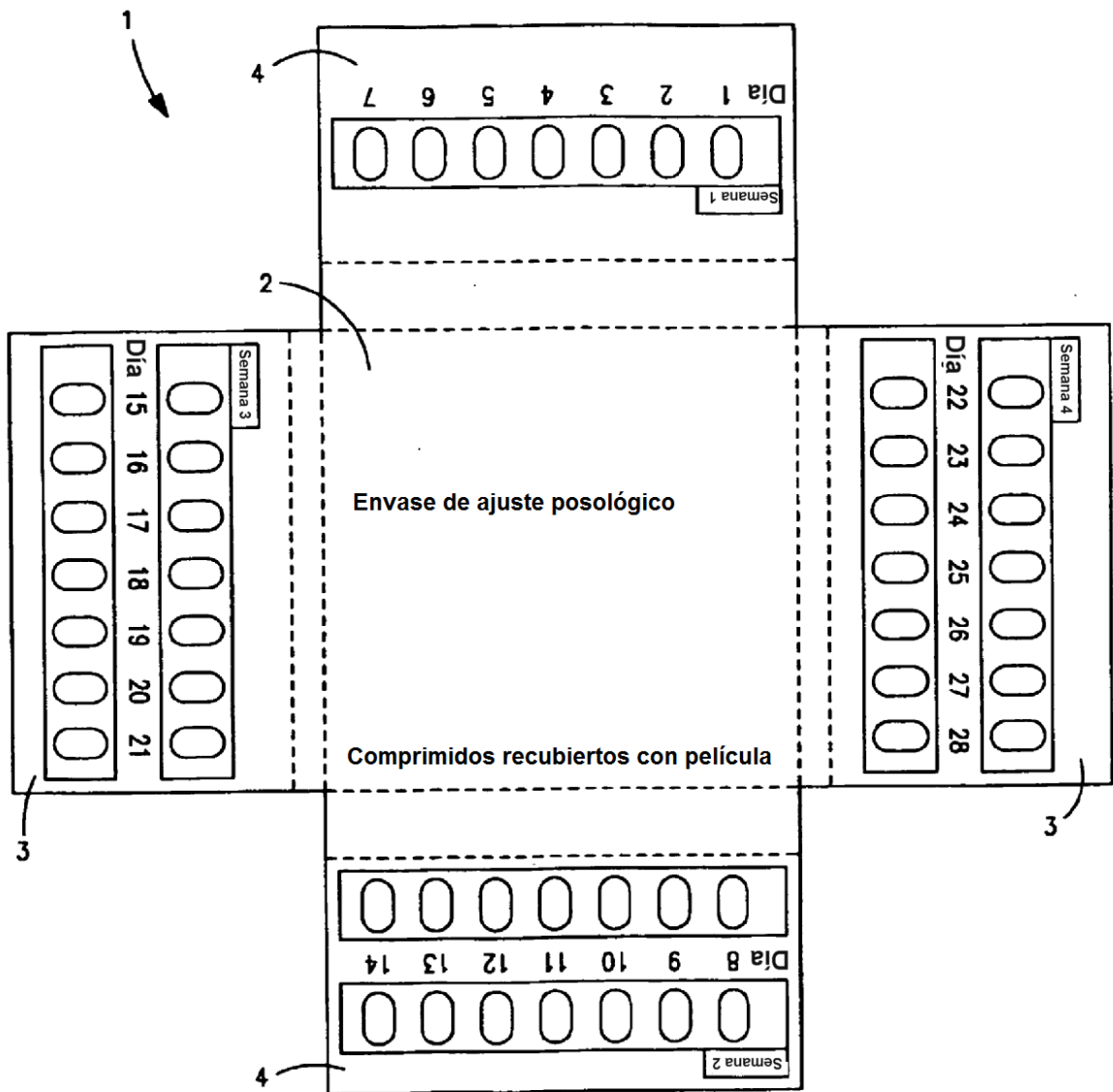


FIG. 1

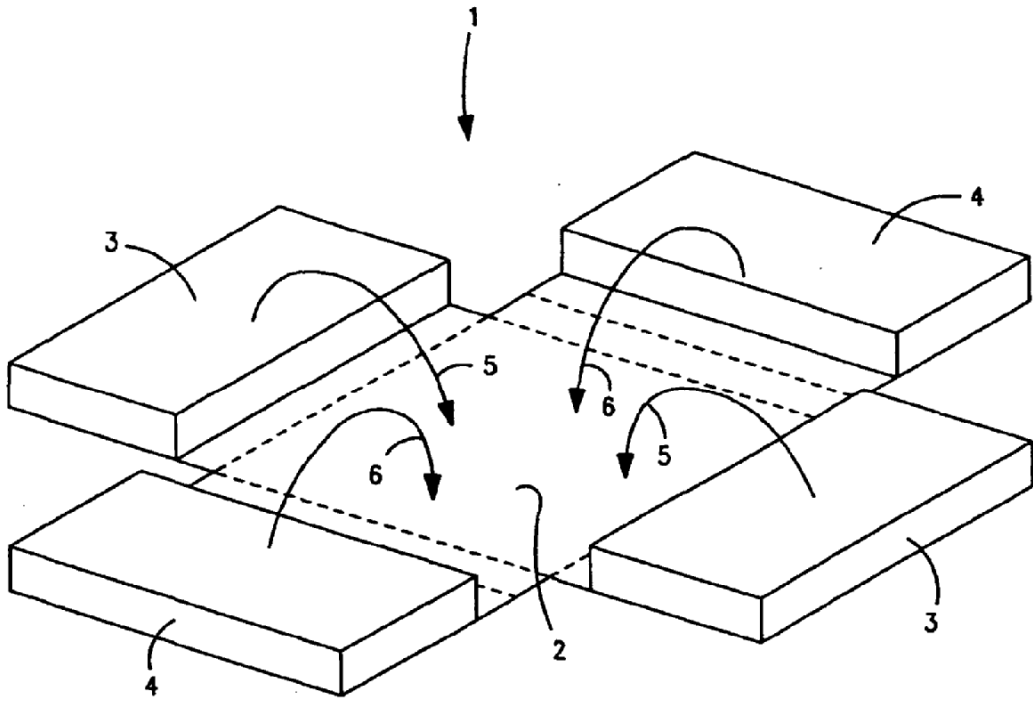


FIG. 2

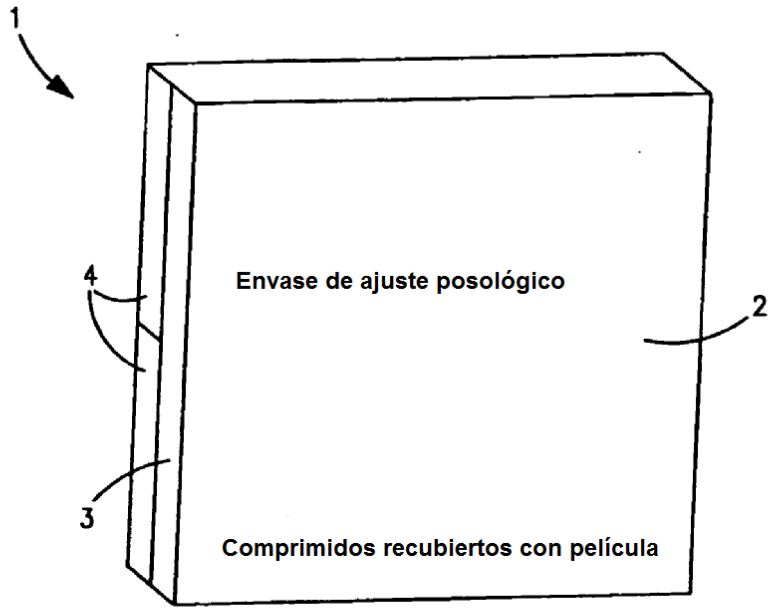


FIG. 3

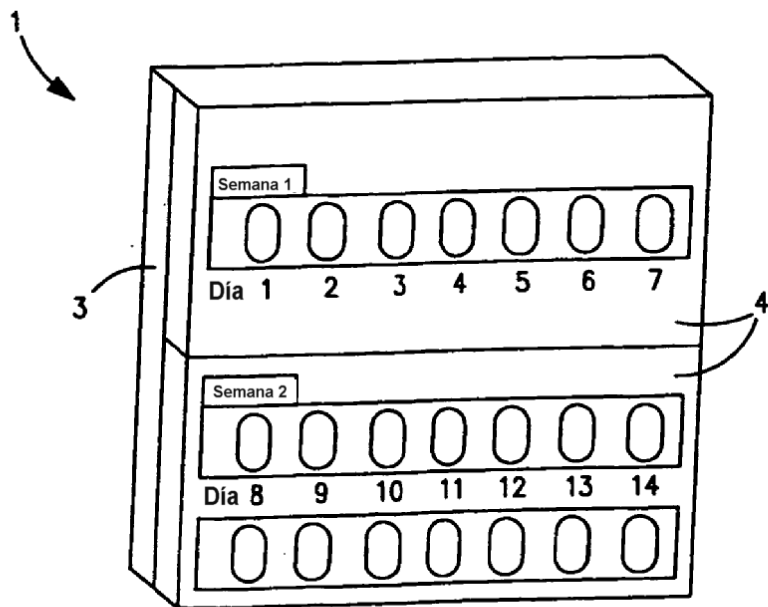


FIG. 4

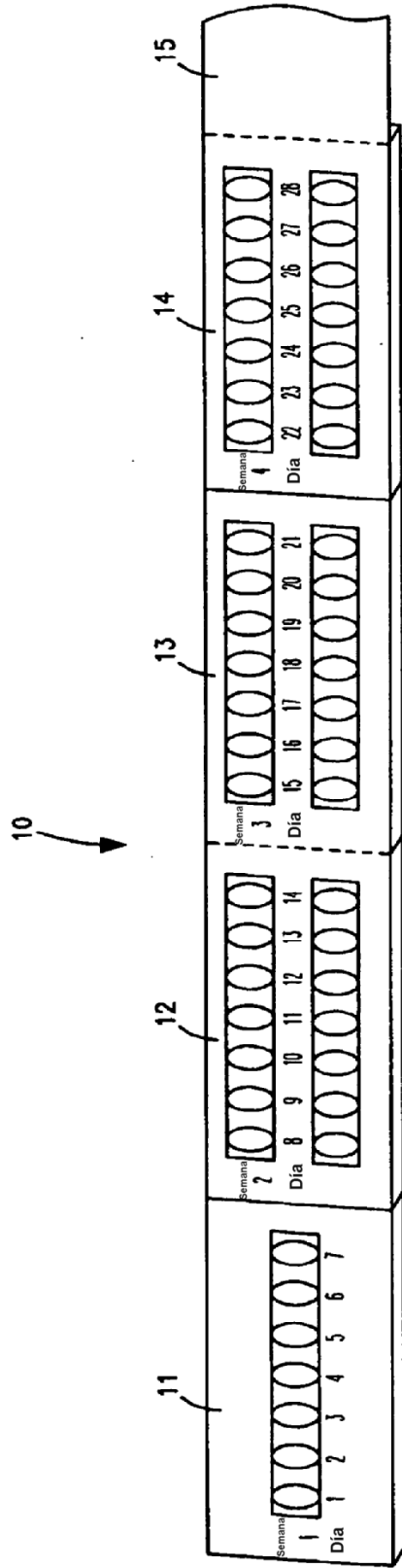


FIG. 5

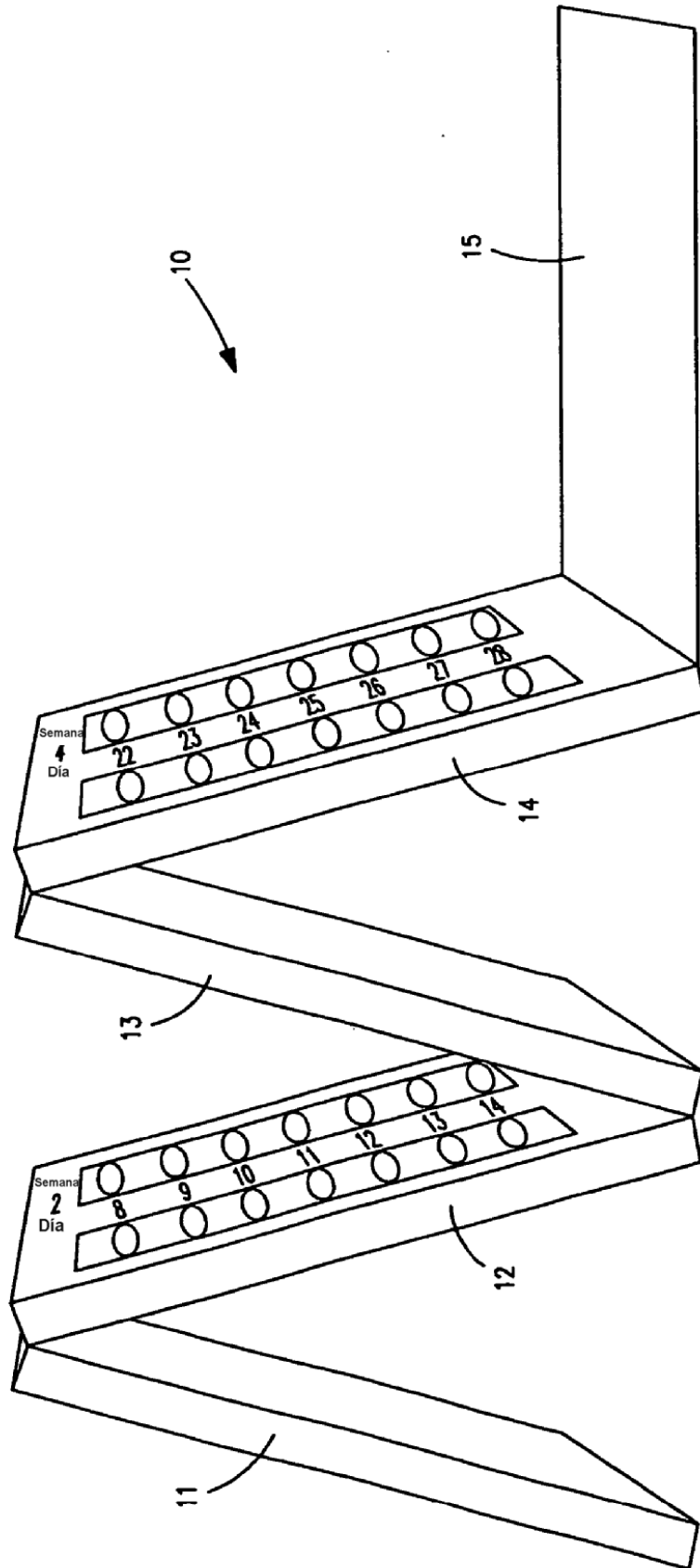


FIG. 6

Semana 1						
0	0	0	0	0	0	0
Día 1	2	3	4	5	6	7
Semana 2						
0	0	0	0	0	0	0
Día	9	10	11	12	13	14
0	0	0	0	0	0	0
Semana 3						
0	0	0	0	0	0	0
Día 15	16	17	18	19	20	21
0	0	0	0	0	0	0
Semana 4						
0	0	0	0	0	0	0
Día 22	23	24	25	26	27	28
0	0	0	0	0	0	0

FIG. 7

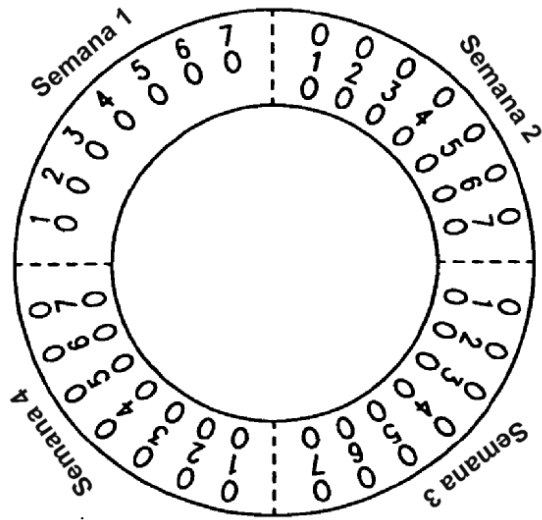


FIG. 8

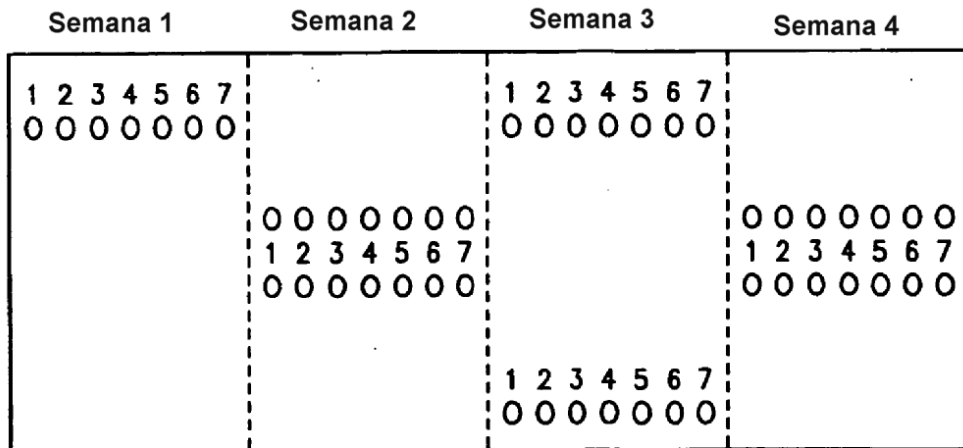


FIG. 9