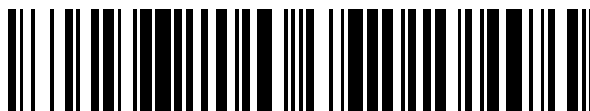


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 709**

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 12006826 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2548552**

54 Título: **Envase de ajuste de dosis para 1-amino-alquilciclohexanos**

30 Prioridad:

12.09.2007 EP 07253630 12.09.2007 US 993396 P
25.02.2008 US 67083 P 25.02.2008 US 67026 P
25.02.2008 US 66931 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:
07.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ELLERS-LENZ, BARBARA;
ROSENBERG, TANJA, DR.;
SEILLER, ERHARD, DR.;
KRÜGER, HAGEN, DR. y
ALTHAUS, MICHAEL, DR.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 562 709 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 1-amino-alquilciclohexanos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un esquema de ajuste de la dosis para la administración de un derivado 1-amino-alquilciclohexano que es neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que permite la obtención rápida y segura de una dosis eficaz de dicho derivado 1-amino-alquilciclohexano al tiempo que minimiza los efectos secundarios. La presente invención se refiere además a un esquema de ajuste de la dosis que permite el ajuste ascendente de la dosis rápido y seguro hasta al menos dos dosis de mantenimiento diferentes y adaptadas al peso. La presente invención se refiere además a un envase de ajuste de la dosis para proporcionar neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en al menos dos dosis diferentes. El presente esquema de ajuste de dosis/envase de ajuste de dosis se espera que sea útil en el tratamiento de varios trastornos del oído interno, incluyendo acúfenos.

Antecedentes de la invención

Los trastornos del oído interno son un problema creciente en la sociedad actual. El más común de estos trastornos, acúfenos comúnmente se denomina “zumbido 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 que resulta exclusivamente de la actividad en el sistema nervioso sin ninguna actividad mecánica, vibratoria correspondiente en la cóclea, es decir, los acúfenos son una percepción fantasma auditiva” (Jastreboff et al., J Am Acad Audiol 2000; 11(3): 162-177). Para el paciente individual los acúfenos pueden ser tolerables o puede representar una enfermedad debilitante que previene que los que la padecen duerman o trabajen. Con frecuencia los acúfenos se asocian con una tolerancia al sonido disminuida (es decir, hiperacusia).

La patofisiología de los acúfenos subjetivos se entiende mal y se desconoce una patogénesis definitiva de los acúfenos. Muchos factores medioambientales e inducidos por sustancias pueden producir acúfenos. Entre los factores más frecuentemente citados están traumatismo acústico agudo, ruido profesional, y música recreativa. En general, los acúfenos parecen ser el resultado de disfunción neuronal en la ruta auditiva. Esta disfunción se percibe de forma engañosa como sonido por los centros auditivos superiores y puede producir alteraciones funcionales en el sistema nervioso auditivo. Los cambios funcionales engañosos en las estructuras corticales podrían producir un equilibrio alterado entre neurotransmisión excitatoria e inhibitoria y puede conducir a acúfenos más graves. En todos los casos, un potencial mal funcionamiento en las rutas auditivas y corteza auditiva se relaciona con la actividad de la corteza prefrontal y el sistema límbico.

En la mayoría de los casos (95%), los acúfenos percibidos son de naturaleza puramente subjetiva, por ejemplo, no se puede identificar fuente física de señales acústicas y, por tanto, no se puede oír externamente. Se realiza un examen físico para excluir acúfenos objetivos, por ejemplo la percepción de sonido del paciente está causada por una fuente real de ondas sonoras, por ejemplo, el sonido de flujo turbulento en los vasos sanguíneos que alcanza la cóclea. Los acúfenos se pueden clasificar según la duración de los acúfenos y el grado de expresión de los acúfenos (por ejemplo, gravedad o molestia de los acúfenos) (McCombe et al., Clin Otolaryngol 2001; 26(5): 388-393 y Davis et al., Epidemiology of Tinnitus. En: Tyler R, editor. Tinnitus Handbook. San Diego: Singular Publishing Group; 2000. p. 1-23). Respecto al impacto de los acúfenos, los acúfenos pueden ser gravemente molestos para el paciente y pueden estar acompañados por complicaciones sociales y psicológicas.

Actualmente no hay tratamientos médicos específicos, bien establecidos para acúfenos que proporcionen reducción replicable de acúfenos y molestias debido a acúfenos, que superen el efecto placebo (Dobie, Laryngoscope 1999; 109(8): 1202-1211; Eggermont et al., Trends Neurosci 2004; 27(11): 676-682; y Patterson et al., Int Tinnitus J 2006; 12(2): 149-159).

Se ha encontrado que los 1-amino-alquilciclohexanos tal como 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 enfermedad de Alzheimer y dolor neuropático. Los 1-amino-alquilciclohexanos tal como neramexano se divulgan, por ejemplo, en detalle en las patentes en EE UU No. 6.034.134 y 6.071.966. Se cree que la acción terapéutica de los 1-amino-alquilciclohexanos tal como neramexano se relaciona con la inhibición de los efectos de excesivo glutamato en los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) de células nerviosas, razón por la cual los compuestos también se categorizan como antagonistas de NMDA, o antagonistas del receptor de NMDA. También se ha divulgado que neramexano muestra actividad en los receptores nicotínicos $\alpha 9/\alpha 10$ (Plazas, et al., Eur J Pharmacol., 2 Jul. 2007;566(1-3):11-19) y 5-HT₃).

El documento WO 2006/069294 A se refiere al tratamiento de individuos diagnosticados con esclerosis múltiple, inestabilidad afectiva o afección pseudobulbar que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de un derivado de 1-aminociclohexano, es decir memantina o neramexano.

El documento WO 2007/062815 A proporciona formas farmacéuticas orales de liberación modificada de neramexano que son útiles para la terapia continua de pacientes que padecen enfermedades y afecciones tales como demencia de Alzheimer o dolor neuropático. Las composiciones tienen perfiles de liberación de fármaco que son adecuados para alcanzar concentraciones en plasma de estado estacionario de neramexano que tienen fluctuación relativamente pequeña cuando se administran en una pauta de dos veces al día o incluso una vez al día. Las formas farmacéuticas se pueden diseñar como comprimidos de matriz de liberación modificada, que están opcionalmente recubiertos para enmascarar el sabor. La invención proporciona además métodos terapéuticos de tratar afecciones tales como demencia de Alzheimer y dolor neuropático que implican la administración de tales formas farmacéuticas.

Se pueden evitar o minimizar sucesos adversos relacionados con fármacos usando un periodo de ajuste ascendente de la dosis adecuado. Por tanto, existe una necesidad para un esquema de ajuste de la dosis que permita que una dosis eficaz se alcance rápidamente al tiempo que se minimizan los efectos secundarios. Además, también existe una necesidad para un envase de ajuste de dosis que permita el cumplimiento con una pauta de cambio de la dosis de derivados 1-amino-alquilciclohexano a lo largo del tiempo. Tales envases de ajuste de la dosis también se conocen como “*envases de cumplimiento*” ya que ayudan al paciente en el cumplimiento con la pauta posológica terapéuticamente indicada.

Los presentes inventores han encontrado que neramexano puede ser útil en tratar acúfenos. Los presentes inventores también han desarrollado un esquema de ajuste de la dosis para la administración de un derivado 1-amino-alquilciclohexano que permite una obtención rápida de una dosis eficaz de una composición que comprende un derivado 1-amino-alquilciclohexano al tiempo que se minimizan los efectos secundarios.

Además, los presentes inventores han desarrollado un esquema de ajuste de la dosis que permite un ajuste ascendente de la dosis rápido y seguro hasta al menos dos dosis de mantenimiento diferentes y adaptadas al peso. Además, los presentes inventores han desarrollado un envase de ajuste de la dosis que comprende al menos dos dosis diferentes de derivado 1-amino-alquilciclohexano, por ejemplo, neramexano, que permite un periodo de ajuste ascendente de la dosis adecuado para producir un número aceptable de apariciones de sucesos adversos relacionados con el fármaco. Tal esquema/envase de ajuste de la dosis puede ser adecuado para uso en el tratamiento de acúfenos.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un derivado 1-amino-alquilciclohexano que es neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano para uso en el tratamiento de un trastorno del oído interno, por ejemplo acúfenos, en donde dicho derivado se administra en un esquema de ajuste de la dosis como se define en la reivindicación 1. Dicho esquema de ajuste de la dosis proporciona una obtención rápida y segura de una dosis eficaz. Mediante este tipo de administración, se minimizan los efectos secundarios atribuidos a la administración de dichos derivados 1-amino-alquilciclohexano.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de un derivado 1-amino-alquilciclohexano que es neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del oído interno, por ejemplo acúfenos, en donde dicho medicamento se administra en un esquema de ajuste de la dosis que proporciona una obtención rápida y segura de una dosis eficaz como se define en la reivindicación 2. Mediante este tipo de administración, se minimizan los efectos secundarios atribuidos a la administración de dichos derivados 1-amino-alquilciclohexano. El medicamento especificado en el presente documento es para la administración según el esquema de ajuste de la dosis divulgado en el presente documento.

El derivado 1-amino-alquilciclohexano así como el medicamento especificado en el presente documento son para la administración según el anterior esquema de administración. En una forma de realización el derivado/medicamento se adapta específicamente para proporcionar la información respectiva respecto al esquema de ajuste de la dosis al paciente. La información respectiva respecto al esquema de ajuste de la dosis específico se puede proporcionar a través, por ejemplo, de la información respectiva en o sobre el envase, la forma farmacéutica y/o el prospecto del envase y/o la información al paciente. La información respectiva respecto al esquema de administración específico se puede proporcionar, por ejemplo, a través de la información respectiva en o sobre el envase, y/o el prospecto del envase y/o la información al paciente, así como según el aspecto de las formas farmacéuticas proporcionadas, por ejemplo forma de comprimido o color del comprimido.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al derivado/uso especificado anteriormente en donde dicho esquema de ajuste de la dosis comprende ajuste ascendente de la dosis de neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano durante un periodo desde cuatro a cinco semanas para alcanzar una dosis eficaz.

En un aspecto adicional de la invención el esquema de ajuste de la dosis comprende el ajuste ascendente de la dosis de dicho derivado 1-amino-alquilciclohexano durante un periodo desde cuatro a cinco semanas para alcanzar una dosis eficaz de 5 a 150 mg al día.

En un aspecto adicional de la invención el esquema de ajuste de la dosis comprende el ajuste ascendente de la dosis de dicho derivado 1-amino-alquilciclohexano durante un periodo desde cuatro a cinco semanas para alcanzar una dosis eficaz de 50 a 75 mg al día.

5 En un aspecto adicional de la invención el esquema de ajuste de la dosis comprende el ajuste ascendente de la dosis de dicho derivado 1-amino-alquilciclohexano en dosis crecientes de pasos de 25 mg o 12,5 mg a intervalos semanales.

10 El derivado 1-amino-alquilciclohexano es neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, mesilato de neramexano.

En un aspecto adicional de la invención el esquema de ajuste de la dosis comprende el ajuste ascendente de la dosis de neramexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de neramexano), durante un periodo de cuatro semanas para alcanzar una dosis eficaz de 50 mg al día al tiempo que se minimizan los efectos secundarios.

15 En un aspecto adicional de la invención neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de neramexano) se administra según el siguiente programa: una vez al día en una dosis de 12,5 mg al día durante la primera semana, dos veces al día, en donde cada dosis es 12,5 mg durante la segunda semana, dos veces al día, en donde una dosis es 12,5 mg y la otra dosis es 25 mg durante la tercera semana, y dos veces al día en donde cada dosis es 25 mg durante la cuarta semana.

20 En un aspecto adicional de la invención se administra mesilato de neramexano según tal programa. Si se administra otra sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo, tal como clorhidrato de neramexano, también se pueden usar cantidades equimolares de otra sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo, tal como clorhidrato de neramexano.

25 En un aspecto adicional de la invención neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de neramexano) se administra según el siguiente programa: una vez al día en una dosis de 12,5 mg al día durante la primera semana, dos veces al día, en donde cada dosis es 12,5 mg durante la segunda semana, dos veces al día, en donde una dosis es 12,5 mg y la otra dosis es 25 mg durante la tercera semana, y dos veces al día en donde cada dosis es 25 mg durante la cuarta semana, en donde, en las semanas durante las cuales se administran dosis mezcladas, la dosis que comprende la concentración más alta se administra en la segunda dosis diaria.

30 En un aspecto adicional de la invención se administra mesilato de neramexano según tal programa. Si se administra otra sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo, tal como clorhidrato de neramexano, también pueden ser adecuadas cantidades equimolares de otra sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo, tal como clorhidrato de neramexano.

35 En un aspecto adicional de la invención el esquema de ajuste de la dosis comprende el tratamiento con neramexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de neramexano), esquema de ajuste de la dosis que permite el ajuste ascendente de la dosis de neramexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de neramexano), durante un periodo de cinco semanas para alcanzar una dosis eficaz de 75 mg al día al tiempo que se minimizan los efectos secundarios.

40 En un aspecto adicional de la invención neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de neramexano) se administra según el siguiente programa: una vez al día en una dosis de 12,5 mg al día durante la primera semana, dos veces al día, en donde cada dosis es 12,5 mg durante la segunda semana, dos veces al día, en donde una dosis es 12,5 mg y la otra dosis es 25 mg durante la tercera semana, y dos veces al día en donde cada dosis es 25 mg durante la cuarta semana, y dos veces al día, en donde cada dosis es 37,5 mg durante la quinta semana.

45 En un aspecto adicional de la invención se administra mesilato de neramexano según tal programa. Si se administra otra sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo, tal como clorhidrato de neramexano, también se pueden usar cantidades equimolares de otra sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo, tal como clorhidrato de neramexano.

50 En un aspecto adicional de la invención neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de neramexano) se administra según el siguiente programa: una vez al día en una dosis de 12,5 mg al día durante la primera semana, dos veces al día, en donde cada dosis es 12,5 mg durante la segunda semana, dos veces al día, en donde una dosis es 12,5 mg y la otra dosis es 25 mg durante la tercera semana, y dos veces al día, en donde cada dosis es 25 mg durante la cuarta semana, y dos veces al día, en donde cada dosis es 37,5 mg durante la quinta semana.

veces al día en donde cada dosis es 25 mg durante la cuarta semana, y dos veces al día, en donde cada dosis es 37,5 mg durante la quinta semana, en donde en las semanas durante las cuales se administran dosis mezcladas, la dosis que comprende la concentración más alta se administra en la segunda dosis diaria.

5 En un aspecto adicional de la invención se administra mesilato de neramexano según tal programa. Si se administra otra sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo, tal como clorhidrato de neramexano, también pueden ser adecuadas cantidades equimolares de otra sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo, tal como clorhidrato de neramexano.

10 En un aspecto adicional de la invención neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de neramexano) se administra según el siguiente programa: una vez al día en una dosis de 25 mg al día durante la primera semana, una vez al día a una dosis de 50 mg al día durante la segunda semana, y opcionalmente, una vez al día a una dosis de 75 mg al día durante la tercera semana.

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

25 Un aspecto adicional de la invención se refiere a tal esquema de ajuste de la dosis, en donde se administra mesilato de neramexano según tal programa. Si se administra otra sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo, tal como clorhidrato de neramexano, también pueden ser adecuadas cantidades equimolares de otra sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo, tal como clorhidrato de neramexano.

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

35 Un aspecto adicional de la invención se refiere a tal esquema de ajuste de la dosis, en donde se administra mesilato de neramexano según tal programa. Si se administra otra sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo, tal como clorhidrato de neramexano, también pueden ser adecuadas cantidades equimolares de otra sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo, tal como clorhidrato de neramexano.

45 En un aspecto adicional de la invención el trastorno del oído interno es al menos uno seleccionado entre acúfenos, vértigo, tal como vértigo posicional paroxístico (BPPV), pérdida auditiva, dolor de oídos crónico, fístula perilinfática, edema endolinfático secundario, laberintitis y neuritis vestibular, neuroma acústico, ototoxicidad, enfermedades autoinmunitarias del oído interno (EAOI) y enfermedad de Meniere.

50 La presente invención se refiere además a un esquema de ajuste de la dosis para el tratamiento de un trastorno del oído interno (por ejemplo, acúfenos) que proporciona la obtención rápida de una dosis eficaz de una composición que comprende un derivado 1-amino-alkilciclohexano que es neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como mesilato de neramexano como se define en la reivindicación 1 o 2 al tiempo que se minimizan los efectos secundarios.

55 Un aspecto adicional de la invención se refiere a tal esquema de ajuste de la dosis que comprende el ajuste ascendente de la dosis de una composición que comprende un derivado 1-amino-alkilciclohexano que es neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como mesilato de neramexano durante un periodo de cuatro a cinco semanas para alcanzar una dosis eficaz al tiempo que se minimizan los efectos secundarios.

60 Un aspecto adicional de la invención se refiere a tal esquema de ajuste de la dosis que comprende el ajuste ascendente de la dosis de una composición que comprende un derivado 1-amino-alkilciclohexano que es neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como mesilato de neramexano durante un periodo de cuatro a cinco semanas para alcanzar una dosis eficaz desde 5 a 150 mg al día al tiempo que se minimizan los efectos secundarios.

65

Un aspecto adicional de la invención se refiere a tal esquema de ajuste de la dosis que comprende el ajuste ascendente de la dosis de una composición que comprende un derivado 1-amino-alquilciclohexano que es neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como mesilato de neramexano durante un periodo de cuatro a cinco semanas para alcanzar una dosis eficaz desde 50 a 75 mg al día al tiempo que se minimizan los efectos secundarios.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a tal esquema de ajuste de la dosis en donde el esquema de ajuste de la dosis comprende el tratamiento con una composición que comprende neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de neramexano) y esquema de ajuste de la dosis que comprende el 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 alcanzar una dosis eficaz de 50 mg al día al tiempo que se minimizan los efectos secundarios.

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

Un aspecto adicional de la invención se refiere a tal esquema de ajuste de la dosis en donde en las semanas durante las cuales se administran dosis mezcladas, la dosis que comprende la mayor concentración se administra en la segunda dosis diaria.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a tal esquema de ajuste de la dosis en donde el esquema de ajuste de la dosis comprende el tratamiento con una composición que comprende neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de neramexano) y esquema de ajuste de la dosis que comprende el 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 alcanzar una dosis eficaz de 75 mg al día al tiempo que se minimizan los efectos secundarios.

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

Un aspecto adicional de la invención se refiere a tal esquema de ajuste de la dosis en donde en las semanas durante las cuales se administran dosis mezcladas, la dosis que comprende la mayor concentración se administra en la segunda dosis diaria.

La presente invención se refiere además a un envase de ajuste de la dosis para proporcionar un derivado 1-amino-alquilciclohexano que es neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano, en donde el derivado 1-amino-alquilciclohexano está presente en al menos dos dosis diferentes, en donde dicho envase de ajuste de la dosis se puede usar en el tratamiento de enfermedades del oído interno según el esquema de ajuste de la dosis divulgado en el presente documento.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere además a un envase de ajuste de la dosis para proporcionar un derivado 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano), en al menos dos dosis diferentes en donde el envase de ajuste de la dosis comprende al menos dos conjuntos o formas farmacéuticas de dosis similares, cada conjunto comprende al menos tres regiones individualmente direccionables, y cada región direccionable comprende o está representada por un derivado 1-amino-alquilciclohexano que es neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano, que incluye un comprimido.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere además a un envase de ajuste de la dosis para proporcionar un derivado 1-amino-alquilciclohexano que es neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano, en al menos dos dosis diferentes en donde el envase de ajuste de la dosis comprende al menos dos conjuntos de formas farmacéuticas de dosis similares, cada conjunto comprende al menos tres regiones individualmente direccionables, y cada región direccionable comprende o está representada por una composición farmacéutica, incluyendo un comprimido.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a tal envase de ajuste de la dosis en donde las al menos tres regiones individualmente direccionables en cada conjunto están dispuestas esencialmente a lo largo de una línea

horizontal (que define una “fila”) o están dispuestas esencialmente a lo largo de al menos una línea vertical (que define una “columna”).

Una forma de realización adicional de la invención se refiere a tal envase de ajuste de la dosis en donde las al menos tres regiones individualmente direccionables de los al menos dos conjuntos de formas farmacéuticas de dosis similares se diferencian entre sí en al menos un medio seleccionado del siguiente grupo, o cualquier combinación de los mismos: resaltado por color y/o sombreado y/o impresión, provisión de un blíster en la posición de la región direccionable; provisión de una muesca/elevación; provisión de un material diferente o un gradiente en material, provisión de una bolsa o un alveolo u otro recipiente concebible para el derivado 1-amino-alquilciclohexano (es decir, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano).

Una forma de realización adicional de la invención se refiere a tal envase de ajuste de la dosis en donde neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano es un sólido.

Una forma de realización adicional de la invención se refiere a tal envase de ajuste de la dosis en donde neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano es una forma farmacéutica sólida seleccionada de comprimidos, tabloides, píldoras, pastillas, tabletas, cápsulas, gránulos, gránulos finos, cuerpos con forma o pellets.

Una forma de realización adicional de la invención se refiere a tal envase de ajuste de la dosis en donde se proporcionan tres o más dosis en tres o más conjuntos diferentes de formas farmacéuticas de dosis similares, incluyendo cuatro o más dosis diferentes en cuatro o más conjuntos diferentes de formas farmacéuticas de dosis similar.

Una forma de realización adicional de la invención se refiere a tal envase de ajuste de la dosis en donde cada conjunto de formas farmacéuticas de dosis similares comprende al menos cinco regiones direccionables (por ejemplo, siete regiones direccionables o catorce regiones direccionables).

Una forma de realización adicional de la invención se refiere a tal envase de ajuste de la dosis que comprende dos o más dosis/dosificaciones diferentes de neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano, en donde la naturaleza química del derivado es la misma para las al menos dos dosis diferentes, mientras que la cantidad del derivado varía entre las dosis diferentes.

Una forma de realización adicional de la invención se refiere a tal envase de ajuste de la dosis en donde el envase de ajuste de la dosis permite un ajuste ascendente y/o descendente de la dosis de dicho derivado 1-amino-alquilciclohexano, hasta que se alcanza cierto nivel de dosis final.

Una forma de realización adicional de la invención se refiere a tal envase de ajuste de la dosis que comprende al menos un conjunto de formas farmacéuticas de dosis similar que comprenden dicho derivado 1-amino-alquilciclohexano y al menos un segundo conjunto que comprende un placebo.

Breve descripción de las figuras

Las **figuras 1-4** muestran el envase de ajuste de la dosis descrito en el ejemplo 3.

Las **figuras 5-6** muestran el envase de ajuste de la dosis descrito en el ejemplo 4.

La **figura 7** muestra el envase de ajuste de la dosis descrito en el ejemplo 5.

La **figura 8** muestra el envase de ajuste de la dosis descrito en el ejemplo 6.

La **figura 9** muestra el envase de ajuste de la dosis descrito en el ejemplo 7.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, el término “trastorno del oído interno” incluye, pero no está limitado a, acúfenos, vértigo, tal como vértigo posicional paroxístico (BPPV), pérdida auditiva incluyendo subindicaciones tales como traumatismo acústico, pérdida auditiva inducida por ruido, pérdida auditiva neurosensitiva, pérdida auditiva mixta, pérdida auditiva no especificada, pérdida auditiva ototóxica (ototoxicidad), pérdida auditiva inducida por fármacos, pérdida auditiva inducida por sustancias químicas medioambientales, pérdida auditiva inducida por cáncer, pérdida auditiva inducida por cirugía, pérdida auditiva inducida por radiación, pérdida auditiva inducida por infección, pérdida auditiva súbita (idiopática), trastorno de procesamiento auditivo, y presbiacusia, fístula perilinfática, edema endolinfático secundario, laberintitis y neuritis vestibular, neuroma acústico, enfermedades autoinmunitarias del oído interno (EAOI), dolor crónico de oído, y enfermedad de Meniere.

La pérdida auditiva inducida por ruido puede estar causada por afecciones agudas o crónicas. La exposición a largo plazo a ruido excesivo es la causa más común de pérdida auditiva inducida por ruido; sin embargo, tal pérdida auditiva también puede estar causada por sonidos extremadamente altos.

5 La pérdida auditiva neurosensitiva se debe a insensibilidad del oído interno o alteración de función en el sistema nervioso auditivo. La pérdida auditiva neurosensitiva puede estar causada por anomalías en las células pilosas del órgano de Corti en la cóclea.

10 La pérdida auditiva ototóxica puede estar causada por medicaciones que dañan el oído (es decir, pérdida auditiva inducida por fármacos). Tales medicaciones incluyen agentes quimioterapéuticos (es decir antineoplásicos o anticancerosos) (tal como cisplatino), aminoglucósidos (tal como gentamicina), diuréticos (tal como bumetanida), salicilatos (tal como aspirina), quininas, AINE y antibióticos macrólidos.

15 La pérdida auditiva inducida por sustancias químicas medioambientales puede estar causada por agentes (es decir, sustancias químicas medioambientales) que dañan el oído (tal como nitrito de butilo, mercurio o tolueno).

La pérdida auditiva inducida por cáncer puede estar causada por tumores en el oído medio así como por otros cánceres que implican el oído y/o cerebro.

20 La pérdida auditiva inducida por cirugía puede ocurrir después de cirugía otológica o no otológica; sin embargo, el/los mecanismo(s) asociado(s) con tal pérdida auditiva no están claros.

La pérdida auditiva inducida por radiación puede estar causada por exposición a radiación intencionada (por ejemplo, en terapia de radiación) o inintencionada.

25 La pérdida auditiva inducida por inducción puede estar causada por infecciones que implican el oído interno y el nervio auditivo así como por infecciones que implican el oído medio. Además, hay un número de otros tipos de infecciones (por ejemplo, paperas, enfermedad de Lyme, meningitis, infecciones por virus del herpes, infecciones fúngicas, infecciones bacterianas, SIDA y tuberculosis) que pueden producir pérdida auditiva.

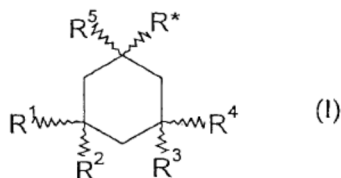
30 La presbiacusia parece estar relacionada, en parte, a la exposición al ruido y se caracteriza por una rigidez de la membrana basilar y deterioro de las células pilosas, estría vascular, células del ganglio, y núcleos cocleares.

35 Como se usa en el presente documento, el término "acúfenos" incluye, pero no está limitado a, todas las manifestaciones de acúfenos subjetivos y objetivos así como formas agudas, subagudas y crónicas. También incluye acúfenos cocleares así como acúfenos asociados con pérdida auditiva o pérdida auditiva moderada.

El término "sujeto" como se usa en el presente documento abarca mamíferos incluyendo animales y seres humanos.

40 El término derivado 1-amino-alkilciclohexano se usa en el presente documento para describir un 1-amino-alkilciclohexano o un compuesto derivado de 1-amino-alkilciclohexano, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de 1-amino-alkilciclohexanos. Los presentes derivados 1-amino-alkilciclohexano también se pueden describir como "derivados de 1-aminociclohexano".

45 Los derivados 1-amino-alkilciclohexano pueden estar representados por la fórmula general (I):



en donde R^{*} es $-(CH_2)_n-(C(R^6)R^7)_m-NR^8R^9$

50 en donde n+m = 0, 1 o 2

en donde de R¹ a R⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁₋₆, en donde R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁₋₆ o juntos representan alquileo inferior $-(CH_2)_x-$ en donde x es de 2 a 5, inclusive, e isómeros ópticos, enantiómeros, hidratos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de 1-amino-alkilciclohexanos incluyen:

60 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),
 5 1-amino-1,3,5,5-tetrametil-3-etilciclohexano,
 1-amino-1,5,5-trimetil-3,3-dietilciclohexano,
 1-amino-1,5,5-trimetil-cis-3-etilciclohexano,
 1-amino-(1S,5S)cis-3-etil-1,5,5-trimetilciclohexano,
 1-amino-1,5,5-trimetil-trans-3-etilciclohexano,
 10 1-amino-(1R,5S)trans-3-etil-1,5,5-trimetilciclohexano,
 1-amino-1-etil-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-etil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,
 15 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil) pirrolidina,
 3,3,5,5-tetrametilciclohexilmetilamina,
 1-amino-1,3,3,5(trans)-tetrametilciclohexano (grupo amino axial),
 3-propil-1,3,5,5-tetrametilciclohexilamina semihidrato,
 1-amino-1,3,5,5-tetrametil-3-etilciclohexano,
 20 1-amino-1,3,5-trimetilciclohexano,
 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,
 25 cis-3-etil-1(trans)-3(trans)-5-trimetilciclohexamina,
 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,
 30 1-amino-1-metil-3(trans)-etilciclohexano,
 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,
 35 N-etil-1,3,3,5,5-pentametilciclohexilamina,
 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,
 40 2-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)propil-2-amina,
 2-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)-etilamina semihidrato,
 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)-pirrolidina,
 1-amino-1,3(trans),5(trans)-trimetilciclohexano,
 1-amino-1,3(cis),5(cis)-trimetilciclohexano,
 45 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,
 1-amino-1,5,5-trimetil-3(trans)-isopropil-ciclohexano,
 1-amino-1-metil-3(cis)-etil-ciclohexano,
 50 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,
 1-amino-1,5,5-trimetil-3,3-dietilciclohexano,
 1-amino-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano,
 55 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,
 N-[1,3(cis),5(cis)-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,3,5-tetrametilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 60 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,
 N-(1,3,3-trimetil-cis-5-etilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-[(1S,5S)cis-5-etil-1,3,3-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,
 65 N-(1,3,3-trimetil-trans-5-etilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-[(1R,5S)trans-5-etil,3,3-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,

N-(1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-(1-propil-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)pirrolidina,

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

Los derivados 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano, 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) se divulgan en las patentes en EE UU No. 6.03.134 y 6.071.966. Neramexano se puede usar según la invención en
 10 forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adición ácida, tales como las hechas de ácido clorhídrico, metilsulfónico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, carbónico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfónico, salicíclico, p-aminosalicíclico, 2-fenoxibenzoico, y 2-acetobenzoico. Todas estas sales (u otras sales similares) se pueden preparar por medios convencionales. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea no tóxica y no interfiera sustancialmente con la actividad farmacológica deseada.

El término “análogo” o “derivado” se usa en el presente documento en el sentido farmacéuticamente convencional, para referirse a una molécula que estructuralmente se parece a una molécula de referencia (tal como neramexano), pero que se ha modificado de una manera dirigida y controlada para sustituir uno o más sustituyentes específicos de la molécula referente con un sustituyente alternativo, generando de esta manera una molécula que es estructuralmente similar a la molécula de referencia. La síntesis y cribado de análogos (por ejemplo, usando análisis
 25 estructurales y/o bioquímicos), para identificar versiones ligeramente modificadas de un compuesto conocido que pueden tener rasgos mejorados o sesgados (tal como mayor potencia y/o selectividad en un tipo de receptor dirigido específico, mayor capacidad de penetrar las barreras hematoencefálicas de mamíferos, menores efectos secundarios, etc.) es un enfoque de diseño de fármacos que se conoce bien en química farmacéutica.

El término “tratar” se usa en el presente documento para querer decir mitigar o aliviar al menos un síntoma de una enfermedad o una afección en un sujeto. Dentro del significado de la presente invención, el término “tratar” también indica detener, retrasar el inicio (es decir, el periodo anterior a la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar una enfermedad.

El término “terapéuticamente eficaz” aplicado a dosis o cantidad se refiere a esa cantidad de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para producir una actividad deseada tras la administración a un mamífero en necesidad de ello.

La frase “farmacéuticamente aceptable”, como se usa en relación con neramexano, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de, por ejemplo, composiciones farmacéuticas que son fisiológicamente tolerables y típicamente no producen reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, ser humano). Típicamente, como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora o enumerado en un farmacopea generalmente reconocida para uso en mamíferos, y más particularmente en seres humanos.

El término “soporte” aplicado a composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente, o vehículo con el que se administra un principio activo (por ejemplo, neramexano). Tales soportes farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tal como agua, soluciones salinas, soluciones acuosas de dextrosa, soluciones acuosas de glicerol, y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tal como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de vaselina, aceite de sésamo. Tales soportes también pueden ser sólidos, por ejemplo, excipientes como se describen posteriormente en [0066]. Los soportes farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por A.R. Gennaro, 20ª Edición.

El término “alrededor” o “aproximadamente” significa habitualmente dentro del 20%, alternativamente dentro del 10%, incluyendo dentro del 5% de un valor o intervalo determinado.

El término “esquema de ajuste de dosis” se pretende que sea un método de tratamiento como se discute en el presente documento, en donde los pacientes son tratados para una enfermedad o afección en donde al menos dos dosis diferentes de uno o más derivados 1-amino-alkilciclohexano, por ejemplo, en la forma de una composición farmacéutica útil en tratar tal afección se administran de una manera escalonada de una forma de una vez al día o en múltiples veces al día y en donde las dosis menores se administran antes en el tratamiento y las dosis mayores se administran durante semanas de tratamiento posteriores. Opcionalmente, en esas semanas de tratamiento en donde se administran diferentes dosis el mismo día, el esquema de ajuste de la dosis puede proporcionar la administración de una dosis menor por la mañana y una dosis mayor por la tarde, minimizando de esta manera los efectos secundarios inducidos por el fármaco durante las horas más productivas del día.

El derivado 1-amino-alquilciclohexano que es neramexano, tal como mesilato de neramexano o una composición farmacéutica que comprende el mismo se puede usar para el tratamiento de un trastorno del oído interno según el esquema de ajuste de la dosis según la invención. En una forma de realización el derivado y/o composición farmacéutica (medicamento) se adaptan a o se preparan apropiadamente para un esquema de administración específico como se divulga en el presente documento. Para este fin el envase y/o el prospecto del envase y/o la información al paciente y/o la forma farmacéutica misma pueden contener información correspondiente.

El principio activo (es decir, neramexano tal como mesilato de neramexano) o la composición de la presente invención se puede usar para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de acúfenos, en donde el medicamento se adapta a o se prepara apropiadamente para una administración específica como se divulga en el presente documento. Para este fin el prospecto del envase y/o la información al paciente contiene la información correspondiente.

El término "envase de ajuste de la dosis" se pretende que sea cualquier sustrato, recipiente o embalaje que proporcione al menos dos dosis de neramexano. Las dosis pueden ser iguales o diferentes. Cuando se usa para, por ejemplo, tratar un trastorno del oído interno según el esquema de ajuste de la dosis de la presente invención el envase comprende información respecto a la dosificación de neramexano. Dicha información se puede proporcionar en o sobre el envase, mediante el prospecto del envase/información al usuario dentro del envase y/o mediante las dosis mismas, por ejemplo, usando un aspecto diferente, tal como una forma y/o color diferentes para dosis diferentes de neramexano.

Proporcionar dos composiciones farmacéuticas (químicamente) diferentes (en particular respecto a los principios activos únicos de las mismas) en formalmente la misma cantidad en un envase de ajuste de la dosis también está en el ámbito de "proporcionar dos dosis diferentes".

En una forma de realización el envase de ajuste de la dosis puede ser cualquier envase que pueda contener y/o sujetar neramexano, por ejemplo en forma de una composición farmacéutica como se proporciona en cualquier forma concebible en regiones individualmente direccionables que son parte del envase. Las "regiones direccionables" deben ser identificables por el usuario del envase.

En el contexto de la presente invención, un "conjunto" significa cualquier disposición de tres o más regiones direccionables de cualquier tipo como se organizan en un sustrato bi o tridimensional.

En el contexto de la presente invención, una "región direccionable" se entiende que significa cualquier región en un sustrato bi o tridimensional que es parte de un conjunto y se pueden diferenciar reproduciblemente de cualquier otra región direccionable por un usuario del envase de ajuste de la dosis. Dos regiones direccionables adyacentes en un conjunto y/o entre dos conjuntos pueden estar físicamente separadas entre sí, es decir, no se solapan y/o no se tocan entre sí.

Según la presente invención, no existen limitaciones respecto a cómo dos regiones direccionables diferentes se hacen direccionables/identificables. Las regiones direccionables se pueden diferenciar entre sí por al menos un medio seleccionado del siguiente grupo, o cualquier combinación de los mismos: resaltado por color y/o sombreado y/o impresión, provisión de un blíster en la posición de una región direccionable siendo entonces el blíster la región direccionable; provisión de una mella/elevación; provisión de un material diferente o un gradiente en material, provisión de una bolsa u otro (sub)-recipiente concebible para neramexano.

Según la presente invención, las regiones direccionables también se pueden definir por el neramexano o 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, pastillas o tabletas, que están unidas o adheridas directa o indirectamente al envase o partes del mismo. También está dentro del ámbito de la presente invención que regiones direccionables individuales de un conjunto puedan comprender un "blanco" (es decir, al menos una región direccionable no contiene una composición farmacéutica).

Según la presente invención, el término "*fila*" se entiende que significa cualquier disposición de tres o más (por ejemplo cinco o más, 7 o más, 10 o más) regiones direccionables en un sustrato, en donde las regiones están esencialmente organizadas a lo largo de una línea horizontal (asumiendo que la fila se ve desde arriba y se aplica el sistema de coordenadas estándar). Está dentro del ámbito de la presente invención si las regiones direccionables de la fila están movidas, escalonadas, compensadas o ligeramente desplazadas entre sí, siempre que la organización global de las regiones direccionables siga esencialmente tal patrón horizontal.

Según la presente invención, el término "*columna*" se entiende que significa cualquier disposición de tres o más (por ejemplo cinco o más, 7 o más, 10 o más) regiones direccionables en un sustrato, en donde las regiones están esencialmente organizadas a lo largo de una línea vertical (asumiendo que la fila se ve desde arriba y se aplica el sistema de coordenadas estándar). Está dentro del ámbito de la presente invención si las regiones direccionables de la columna están movidas, escalonadas, compensadas o ligeramente desplazadas entre sí, siempre que la organización global de las regiones direccionables siga esencialmente tal patrón vertical.

Según la presente invención, la forma farmacéutica de neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser una formulación sólida incluyendo una cápsula, un comprimido o similar (véase, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª Edición, por A.R. Gennaro).

Se puede administrar neramexano una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por vía oral como una formulación semisólida o líquida (véase, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª Edición, por A.R. Gennaro).

Para las formulaciones sólidas en forma de un comprimido o cápsula, los derivados 1-amino-alquilciclohexano de la presente invención que es neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede combinar con excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, tal como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); 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 esteárico, estearil fumarato de sodio, behenato de glicerilo, estearato de calcio); disgregantes (por ejemplo, fécula de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo lauril sulfato de sodio), agentes colorantes y saborizantes, gelatina, edulcorantes, gomas naturales y sintéticas (tal como goma arábiga, tragacanto o alginatos), sales de tampón, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras.

Los comprimidos se pueden recubrir con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio. Alternativamente, los comprimidos se pueden recubrir con un polímero que se disuelva en un solvente orgánico fácilmente volátil o mezcla de solventes orgánicos. En formas de realización específicas, neramexano se formula en comprimidos de liberación inmediata (LI) o liberación modificada (LM). Las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata permiten la liberación de la mayoría o todo el principio activo (por ejemplo, el 90% o más) durante un corto periodo de tiempo, tal como 60 minutos o menos, y hacen posible la absorción rápida del fármaco (las formulaciones de liberación inmediata de 1-amino-alquilciclohexanos tal como neramexano se divulgan en las solicitudes en EE UU publicadas No. 2006/0002999 y 2006/0198884 y el documento WO 2006/096194 A). Las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada permiten la liberación sostenida del principio activo durante un periodo de tiempo extendido en un esfuerzo por mantener niveles en plasma terapéuticamente eficaces durante intervalos de tiempo similarmente extendidos y/o modificar otras propiedades farmacocinéticas del principio activo (las formulaciones de liberación modificada de neramexano se divulgan en la solicitud en EE UU publicada No. 2007/014118). Por ejemplo, se puede formular mesilato de neramexano en una forma farmacéutica de liberación modificada (incluyendo comprimidos de liberación modificada) para proporcionar una dosis de 50 mg de mesilato de neramexano.

Para la formulación de cápsulas de gelatina blanda, los derivados 1-amino-alquilciclohexanos de la presente invención (es decir, neramexano) se pueden mezclar con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas duras de gelatina pueden contener gránulos de las sustancias activas usando los excipientes anteriormente mencionados para comprimidos, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones (por ejemplo, fécula de patata, almidón de maíz o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina. También se pueden cargar líquidos o semisólidos del fármaco en cápsulas duras de gelatina.

También se puede introducir neramexano en microesferas o microcápsulas, por ejemplo, fabricadas de ácido poliglicólico/ácido poliláctico (PGLA) (véanse, por ejemplo, las patentes en EE UU No. 5.814.344; 5.100.669 y 4.849.222; las publicaciones PCT No. WO 95/11010 y WO 93/07861). Se pueden usar polímeros biocompatibles en alcanzar liberación controlada de un fármaco, incluyen, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros en bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

También se puede usar la formulación de neramexano en una forma semisólida o líquida. El neramexano puede 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 la administración oral.

En una forma de realización de la invención, se administra neramexano en una formulación de liberación modificada. Las formas farmacéuticas de liberación modificada proporcionan un medio para mejorar el cumplimiento del paciente y para asegurar terapia eficaz y segura reduciendo la incidencia de reacciones adversas del fármaco. Comparadas con las formas farmacéuticas de liberación inmediata, las formas farmacéuticas de liberación modificada se pueden usar para prolongar la acción farmacológica después de la administración, y para reducir la variabilidad en la concentración en plasma de un fármaco a lo largo del intervalo de dosificación, eliminando o reduciendo de esta manera picos agudos.

Una forma farmacéutica de liberación modificada puede comprender un núcleo o bien recubierto con o que contiene un fármaco. El núcleo se recubre después con un polímero modificador de la liberación en el que se dispersa el fármaco. El polímero modificador de liberación se disgrega gradualmente, liberando el fármaco a lo largo del tiempo. Por tanto, la capa más externa de la composición ralentiza eficazmente y por tanto regula la difusión del fármaco a través de la capa de recubrimiento cuando la composición se expone a un medio acuoso, es decir, el aparato

digestivo. La velocidad neta de difusión del fármaco depende principalmente de la capacidad del líquido gástrico de penetrar en la capa o matriz de recubrimiento y en la solubilidad del fármaco mismo.

En otra forma de realización de la invención, neramexano se formula en una formulación líquida, oral. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Las preparaciones para la administración oral se pueden formular adecuadamente para dar liberación controlada o pospuesta del compuesto activo. Las formulaciones líquidas orales de 1-amino-alquilciclohexanos, tal como neramexano, se describen en la solicitud internacional PCT No. PCT/US2004/037026 (WO 2005/044228 A).

Para la administración oral en forma líquida, los derivados 1-amino-alquilciclohexano de la presente invención (por ejemplo, neramexano) se pueden combinar con soportes inertes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos (por ejemplo, etanol, glicerol, agua), agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica), vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleaginosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o n-propilo o ácido sórbico). También se pueden añadir agentes estabilizantes tales como antioxidantes (BHA, BHT, galato de propilo, ascorbato de sodio, ácido cítrico) para estabilizar las formas farmacéuticas. Por ejemplo, las soluciones pueden contener desde aproximadamente el 0,2% hasta aproximadamente el 20% en peso de neramexano, siendo el resto azúcar y mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, tales formulaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y carboximetilcelulosa como un agente espesante u otros excipientes.

En otra forma de realización, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano) en una solución oral que contiene un conservante, un edulcorante, un solubilizante, y un solvente. La solución oral puede incluir uno o más tampones, saborizantes, o excipientes adicionales. En una forma de realización adicional, se añade un sabor a menta u otro a la formulación líquida oral de derivado de neramexano.

La invención también proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que contienen un derivado 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano) y, opcionalmente, más de los ingredientes de la formulación. En una forma de realización específica, se proporciona neramexano como una solución oral (2 mg/ml) para administración con el uso de una jeringuilla con capacidad de 2 cucharaditas (dosis KORC®). Cada jeringa oral tiene marcas de sombra azul para medida, con líneas en la parte derecha de la jeringa (punta hacia abajo) que representan unidades en tsp, y esas en el izquierdo representan unidades en ml.

La cantidad terapéuticamente eficaz óptima se puede determinar experimentalmente, considerando el modo exacto de administración en el que se administra el fármaco, la indicación hacia la que se dirige la administración, el sujeto implicado (por ejemplo, peso corporal, salud, edad, sexo, etc.), y la preferencia y experiencia del médico o veterinario responsable.

Se pueden determinar la toxicidad y eficacia terapéutica de neramexano por procedimientos farmacéuticos estándar en animales experimentales, por ejemplo, determinando la DL_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz para el 50% de la población). La proporción de dosis entre los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico y se puede expresar como el cociente DL_{50}/DE_{50} . Las composiciones que muestran índices terapéuticos grandes son preferidas.

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

Las dosis diarias indicadas en el presente documento se pueden administrar, por ejemplo, como una o dos formas farmacéuticas una vez, dos veces o tres veces al día. Las dosis adecuadas por forma farmacéutica por tanto pueden ser la dosis diaria dividida (por ejemplo, igualmente) entre el número de formas farmacéuticas administradas al día, por tanto, típicamente será aproximadamente igual a la dosis diaria o una mitad, un tercio, un cuarto o un sexto de la misma. Las dosis por forma farmacéutica por tanto se pueden calcular a partir de cada dosis diaria indicada en el presente documento. Una dosis diaria de 5 mg, por ejemplo, se puede ver como que proporciona una dosis por forma farmacéutica de, por ejemplo, aproximadamente 5 mg, 2,5 mg, 1,67 mg, 1,25 mg y 0,83 mg, dependiendo de la pauta posológica elegida. Correspondientemente, una dosis de 150 mg al día corresponde a dosis por forma farmacéutica de, por ejemplo, aproximadamente 150 mg, 75 mg, 50 mg, 37,5 mg y 25 mg para pautas posológicas correspondientes.

La duración del tratamiento puede ser a corto plazo, por ejemplo, varias semanas (por ejemplo 8-14 semanas), o a largo plazo hasta que el médico juzgue que la administración adicional ya no es necesaria.

Ejemplos de formulaciones representativas

Con ayuda de solventes, agentes auxiliares y soportes comúnmente usados, los principios activos se pueden procesar a soluciones, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas. Se pueden preparar comprimidos adecuados para la administración oral por técnicas de formación de comprimidos habituales. Los siguientes ejemplos se dan a modo de ilustración solo y no se deben interpretar como limitantes.

Ejemplo de formulación 1: Comprimidos de liberación inmediata de mesilato de neramexano

Las tablas 1-4 proporcionan la composición de comprimidos de liberación inmediata de neramexano en dosis de 12,5, 25,0, 37,5 y 50,0 mg, incluyendo componentes activos, agentes de recubrimiento y otros excipientes.

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

Componente	Cantidad [mg]	Función
Mesilato de neramexano	12,50	Principio farmacéuticamente activo
Celulosa microcristalina	103,25	Aglutinante
Croscarmelosa de sodio	6,25	Disgregante
Dióxido de silicio, coloidal	1,25	Fomentador de flujo
Talco	1,25	Deslizante
Estearato de magnesio	0,50	Lubricante
peso del núcleo	125,00	
Recubrimiento (HPMC), Opadry o Serifilm	5,00	Recubrimiento
peso del recubrimiento	5,00	
peso total del comprimido recubierto	130,00	

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

Componente	Cantidad [mg]	Función
Mesilato de neramexano	25,00	Principio farmacéuticamente activo
Celulosa microcristalina	206,50	Aglutinante
Croscarmelosa de sodio	12,5	Disgregante
Dióxido de silicio, coloidal	2,50	Fomentador de flujo
Talco	2,50	Deslizante
Estearato de magnesio	1,00	Lubricante
peso del núcleo	250,00	
Recubrimiento (HPMC), Opadry o Serifilm	10,00	Recubrimiento
peso del recubrimiento	10,00	
peso total del comprimido recubierto	260,00	

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

Componente	Cantidad [mg]	Función
Mesilato de neramexano	37,50	Principio farmacéuticamente activo
Celulosa microcristalina	309,75	Aglutinante
Croscarmelosa de sodio	18,75	Disgregante
Dióxido de silicio, coloidal	3,75	Fomentador de flujo
Talco	3,75	Deslizante
Estearato de magnesio	1,50	Lubricante
peso del núcleo	375,00	
Recubrimiento (HPMC), Opadry o Serifilm	15,00	Recubrimiento
peso del recubrimiento	15,00	
peso total del comprimido recubierto	390,00	

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

Componente	Cantidad [mg]	Función
Mesilato de neramexano	50,00	Principio farmacéuticamente activo

Celulosa microcristalina	413,00	Aglutinante
Croscarmelosa de sodio	25,00	Disgregante
Dióxido de silicio, coloidal	5,00	Fomentador de flujo
Talco	5,00	Deslizante
Estearato de magnesio	2,00	Lubricante
peso del núcleo	500,00	
Recubrimiento (HPMC), Opadry o Serifilm	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

La tabla 5 proporciona la composición de una solución oral de neramexano en potencias de 2, 5, 10 y 20 mg/ml.

Tabla 5 – Solución oral de neramexano

Potencia	2 mg/ml	5 mg/ml	10 mg/ml	20 mg/ml
Ingredientes	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v
Mesilato de neramexano	0,2	0,5	1,0	2,0
Solución de sorbitol, USP, 70%	30,0	30,0	30,0	30,0
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
Sabor, 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, dihidrato	0,88	0,88	0,88	0,88
Agua purificada, USP	CS	CS	CS	CS

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar su ámbito

Ejemplo 1: Ensayo piloto controlado con placebo con doble enmascaramiento para neramexano para el tratamiento de acúfenos

El objetivo de este proyecto piloto era realizar un ensayo clínico para evaluar la eficacia de neramexano como un tratamiento para acúfenos. El objetivo principal era comparar la eficacia, tolerabilidad y seguridad de mesilato de neramexano en tres dosis diferentes (25, 50 y 75 mg/d) con placebo en sujetos con acúfenos subjetivos de al menos gravedad moderada.

Diseño del estudio

En un estudio de grupos en paralelo, controlado con placebo, aleatorizado, multicentro con doble enmascaramiento, se evaluó la eficacia de neramexano en sujetos que padecían acúfenos de al menos gravedad moderada. Aproximadamente 100 pacientes, que satisfacían los criterios de inclusión particulares y no cumplían ninguno de los criterios de exclusión, se distribuyeron aleatoriamente en cada uno de cuatro grupos de tratamiento con doble enmascaramiento (mesilato de neramexano 25, 50, 75 mg/d o placebo), dando aproximadamente 400 pacientes en total.

El periodo de tratamiento de 16 semanas con doble enmascaramiento consistía en un periodo de ajuste ascendente de la dosis de 4 semanas y un periodo de tratamiento con dosis fijada de 12 semanas a una dosis dos veces al día (b.i.d.) de mantenimiento sin cambiar. En el caso de mala tolerabilidad, sin embargo, el investigador pudo considerar una reducción de dosis en 25 mg/d (o placebo, respectivamente). Después de la fase de tratamiento, hubo un periodo de seguimiento de 4 semanas sin tratamiento activo y restricciones de terapia concomitantes. En total, este estudio implicó siete visitas de estudio: cribado, punto de partida, 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 dos veces al día) o placebo dos veces al día durante 16 semanas. El mesilato de neramexano se sometió a ajuste ascendente en pasos semanales de 12,5 o 25 mg durante un periodo de ajuste ascendente de 4 semanas que precede al periodo de tratamiento de 12 semanas de dosis fija. El tratamiento fue seguido por un periodo de seguimiento de 4 semanas).

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

Visita 1 (cribado): Después de firmar el formulario de consentimiento, el sujeto fue sometido a un examen físico y analítica clínica. La elegibilidad del paciente para el estudio se evaluó mediante un control de criterios de inclusión/exclusión. Se realizó una entrevista de acúfenos inicial. El sujeto también completó un Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen (TBF-12) (es decir, una versión de 12 puntos en alemán modificada y validada (Greimel KV et al., Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen (TBF-12). Manual. Frankfurt am Main: Swets & Zeitlinger B.V.; 2000) del Tinnitus Handicap Inventory de 25 puntos o THI (Newman CW, et al., Development of the Tinnitus Handicap Inventory. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122(2): 143-148; Newman CW, et al., Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome. J Am Acad Audiol 1998; 9(2): 153-160.)), un cuestionario de Hospital Anxiety and Depression Scale — Depression Subscale (HADS-D) y un cuestionario de Hiperacusia (Gerauschüberempfindlichkeit-Fragenbogen (GÜF)) (si era aplicable).

Visita 2 (punto de partida): Se le preguntó al sujeto sobre sucesos adversos y cambios en medicación/enfermedad concomitantes, sucesos/cambios que se documentaron. El sujeto se evaluó para elegibilidad de estudio basado en una revisión de los criterios de inclusión/exclusión. Se revisaron los procedimientos de ensayo así como medicaciones concomitantes permitidas y prohibidas con el sujeto. Se realizó una entrevista de acúfenos inicial. El sujeto también completó un TBF-12, cuestionario HADS-D y cuestionario GÜF (si era aplicable). Se sujetó se inscribió en el estudio y la medicación de estudio (placebo o neramexano) se dispensó como se describe posteriormente.

Visita 3 (semana 4): Esta visita se produjo al final de la secuencia de ajuste ascendente de la dosis de 4 semanas. Se le preguntó al sujeto sobre sucesos adversos y cambios en medicación/enfermedad concomitantes, sucesos/cambios que se documentaron. Se realizó una entrevista de acúfenos de seguimiento. El sujeto también completó un TBF-12, cuestionario HADS-D y cuestionario GÜF (si era aplicable). Se evaluó el cumplimiento con la medicación, y se dispensó la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe a continuación.

Visita 4 (semana 8): Esta visita se produjo al final del primer periodo de tratamiento con doble enmascaramiento de dosis fija de 4 semanas. Se le preguntó al sujeto sobre sucesos adversos y cambios en medicación/enfermedad concomitantes, cambios que se documentaron. Se recogieron muestras de sangre para determinar la concentración predosis de neramexano. Se realizó una entrevista de acúfenos de seguimiento. El sujeto también completó un TBF-12, cuestionario HADS-D y cuestionario GÜF (si era aplicable). Se evaluó el cumplimiento con la medicación, y se dispensó la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe a continuación.

Visita 5 (semana 12): Esta visita se produjo al final del segundo periodo de tratamiento con doble enmascaramiento de dosis fija de 4 semanas. Se le preguntó al sujeto sobre sucesos adversos y cambios en medicación/enfermedad concomitantes, cambios que se documentaron. Se realizó una entrevista de acúfenos de seguimiento. El sujeto también completó un TBF-12, cuestionario HADS-D y cuestionario GÜF (si era aplicable). Se evaluó el cumplimiento con la medicación, y se dispensó la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe a continuación.

Visita 6 (semana 16, final del tratamiento): Esta visita se produjo al final del periodo de tratamiento con doble enmascaramiento de dosis fija de 12 semanas. Se le preguntó al sujeto sobre sucesos adversos y cambios en medicación/enfermedad concomitantes, cambios que se documentaron. Se realizó una analítica clínica. Se realizó una entrevista de acúfenos de seguimiento, y el sujeto también completó un TBF-12, cuestionario HADS-D y cuestionario GÜF (si era aplicable). También se realizó una audiometría de tonos puros (conducción de aire).

Visita 7 (semana 20): Esta visita se produjo al final del periodo de seguimiento de 4 semanas después de la última dosis de medicación del estudio. Se realiza con el sujeto una revisión de medicaciones concomitantes así como la aparición de sucesos adversos desde la última visita. Se realizó una entrevista de acúfenos de seguimiento y el sujeto completó un TBF-12, cuestionario HADS-D y cuestionario GÜF (si era aplicable).

Administración de neramexano

Se administraron comprimidos de liberación inmediata de mesilato de neramexano (12,5 mg y 25 mg) y comprimidos de placebo concordantes como comprimidos recubiertos con película.

La medicación se suministró en cajas de blísteres que se dispensaron de la visita 2 a la visita 5. Cada caja de blísteres contenía 4 blísteres para 4 semanas de tratamiento y 1 blíster como reserva. Los blísteres se identificaron por semanas de tratamiento. La medicación diaria en los blísteres se identificó por día. La medicación de estudio para cada día de estudio consistía en 4 comprimidos separados. Un blíster consistía en 32 comprimidos (7 días, 4 comprimidos por día y un día de reserva, 4 comprimidos por día). Un envase de medicación por paciente consistía en 5 cajas. La caja 2 se añadió como medicación de reserva para la caja 1 (periodo de ajuste ascendente) y solo se debía dispensar si el sujeto perdía un blíster de la caja 1 o la caja entera.

La medicación de estudio se dispensó en la visita 2 (punto de partida, día 0). Cada paciente recibió una caja de blísteres que contenía 5 blísteres (incluyendo un blíster de reserva) de medicación de estudio con doble enmascaramiento (es decir, 32 comprimidos). Se instruyó a los sujetos que tomaran 2 comprimidos dos veces al día (4 comprimidos/d), empezando el día después de dispensar la medicación de estudio, hasta que volvieran para su

siguiente visita de estudio (visita 3). Para esos sujetos asignados para recibir medicación activa, se incorporaron algunos comprimidos de placebo en la pauta posológica para asegurar el enmascaramiento durante el periodo de ajuste ascendente. La dosis de mantenimiento fija diana de 25, 50 o 75 mg/d se administró empezando la quinta semana de tratamiento con doble enmascaramiento y siguió a lo largo del estudio. En cada una de las visitas

A lo largo del periodo de tratamiento con doble enmascaramiento, los pacientes tuvieron que seguir tomando 2 x 2 comprimidos de mediación diaria a un intervalo constante de 12 horas. En el caso de que el paciente ya hubiera tomado la dosis de la mañana de la medicación de estudio el día de las visitas 4 y 6 (semana 8 y semana 16), no se tomaron las muestras de sangre programadas. El paciente debía continuar tomando 2 por 2 comprimidos a un intervalo constante de 12 horas y tenía que volver para una muestra de sangre de neramexano predosis en el intervalo de tiempo de las visitas 4 y 6.

Tabla 6 – Administración de mesilato de neramexano

	Periodo de ajuste ascendente con doble enmascaramiento de 4 semanas				Periodo con doble enmascaramiento de dosis fija de 12 semanas	Seguimiento de 4 semanas
Grupo de tratamiento	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 de mañana/tarde en mg, respectivamente

En el caso de mala tolerabilidad el investigador podía considerar una reducción de dosis de 25 mg/d omitiendo el comprimido mayor en la mañana que constituía una reducción de dosis eficaz solo en los grupos de mesilato de neramexano de 75 mg/d y 50 mg/d. Después de omitir el comprimido mayor (25 mg o placebo, respectivamente) de la dosis de la mañana, estos pacientes pudieron continuar después el curso del estudio como estaba programado, mientras que recibían solo un comprimido menor como la dosis de la mañana (12,5 mg o placebo, respectivamente) y 2 comprimidos de diferentes tamaños (12,5 mg, 25 mg o placebo, respectivamente) como la dosis de la tarde. La dosis de debía mantener estable hasta el final del estudio.

Se instruyó a los sujetos que tomaran la medicación de estudio siempre a un tiempo individualmente conveniente, pero estable a lo largo del curso del estudio y a un intervalo de dosificación constante de 12 horas cuando fuera posible (por ejemplo, 6:00 h y 18:00 h o 8:00 y 20:00). En cada visita de estudio, el investigador preguntó los tiempos de ingesta de la medicación de estudio el día anterior. Al final de la semana 4, 8, 12 y 16 (o tras una terminación temprana), los pacientes volvieron al sitio del estudio llevando con ellos sus cajas de blísteres que contenían 5 blísteres para una evaluación del cumplimiento de la medicación.

Eficacia

Desenlace principal

- El cambio en la puntuación total de TBF-12 desde la visita de referencia (visita 2) a la final (visita 6, es decir, semana 16) fue el criterio de valoración de eficacia principal en este estudio

Desenlaces secundarios

- Puntuación total de TBF-12 (valores y cambio absoluto desde el punto de partida) en todas las visitas después del punto de partida excepto la visita final.
- Cambio en la puntuación total de TBF-12 desde la semana 16 a la semana 20 (valores y cambios absolutos).
- Puntuaciones factoriales de TBF-12 (valores y cambio absoluto desde el punto de partida, incluyendo el cambio de la semana 16 a la semana 20) en todas las visitas tras el punto de partida.
- Cuestionario de hiperacusia GÜF ("Gerauschüberempfindlichkeit-Fragenbogen"), valores y cambio absoluto desde el punto de partida, incluyendo el cambio de la semana 16 a la semana 20, puntuaciones totales y factoriales en todas las visitas tras el punto de partida si estaba presente hiperacusia.
- Impresión global clínica de cambio: el punto 27 de la entrevista de seguimiento de acúfenos se resumió después de la dicotomización de las respuestas en cualquier mejora (valores 1, 2, 3) frente a sin mejora

(valores 4, 5, 6, 7) y en una mejora marcada (valores 1, 2) frente a mejora no marcada (valores 3, 4, 5, 6, 7).

- Puntuación total de HADS-D así como puntuaciones de la subescalas de depresión y ansiedad (valores y cambio absoluto desde el punto de partida, también el cambio de la semana 16 a la semana 20) en todas las visitas tras el punto de partida.
- Valores de la entrevista de acúfenos (inicial y seguimiento) en todas las visitas tras el punto de partida; cambio absoluto desde el punto de partida y cambio desde la semana 16 a la semana 20 para los puntos 8, 9, 10, 19, 20, 21, 24, 25 y 26 de la entrevista de seguimiento.

10 Análisis de los datos

Todos los análisis de eficacia se realizaron en la población ITT usando el enfoque de la última observación realizada (LOCF). Para fines de sensibilidad se realizó además un análisis del conjunto por protocolo y de casos observados. Todas las pruebas estadísticas usadas para probar la eficacia principal (prueba de confirmación) y los criterios secundarios de eficacia (exploratorios), y todas las otras pruebas estadísticas usadas para análisis exploratorios fueron pruebas de hipótesis bilaterales realizadas al nivel de significación del 5%. Para todas las variables se calcularon estadísticas descriptivas estándar.

El cambio desde el punto de partida (visita 2) a la semana 16 en la puntuación total de TBF-12 se analizó usando un modelo ANCOVA bilateral con grupo de tratamiento y centros de estudio como factores y puntuación total de TBF-12 basal como covariable.

Para los parámetros secundarios de eficacia, se realizó la comparación entre neramexano y placebo, si era apropiado, por visita usando ANCOVA bilateral con grupo de tratamiento y centro de estudio como factores y el valor correspondiente del parámetro de eficacia como covariable.

Discusión

Este estudio clínico mostró resultados prometedores en términos de eficacia y seguridad. Además, este estudio también demuestra que el programa de dosificación mostrado en la tabla 6 proporcionó una tasa aceptable de abandonos relacionados con sucesos adversos incluso a la dosis de 75 mg/d. Estos resultados se resumen en la tabla 7.

Tabla 7 – Frecuencia de pacientes con los sucesos adversos emergentes más comunes de tratamiento que producen el abandono por términos preferidos (EFS)

Término preferido ¹ (MedDRA 9.1)	Placebo (N = 112)		Neramexano 25 mg/d (N = 108)		Neramexano 50 mg/d (N = 107)		Neramexano 75 mg/d (N = 102)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cualquier suceso adverso que produce abandono	15	(13,4)	9	(8,3)	23	(21,5)	29	(28,4)
Mareo	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)
Fatiga	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)
Hipertiroiditis	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)
Nauseas	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 Se produce 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 suceso adverso emergente de tratamiento que produce abandono

Cálculo de porcentajes basado en N.

Estos descubrimientos demuestran que el programa de dosificación mostrado en la tabla 6 o en el programa de dosificación propuesto mostrado en la tabla 8 a continuación permite un ajuste individual a una dosis diana ajustada al peso corporal de 50 mg/d hasta 90 kg de peso corporal o 75 mg/día para pacientes con un peso corporal de ≥ 90 kg.

Tabla 8 – Programa de dosificación propuesto para mesilato de neramexano

	Periodo con doble enmascaramiento
--	-----------------------------------

Grupo de tratamiento	Semana				
	1	2	3	4	5-17 (13 semanas)
Neramexano 50 mg	0 (Pbo)/12,5	12,5/12,5	12,5/25	25/25	25/25
Neramexano 75 mg*	0 (Pbo)/12,5	12,5/12,5	12,5/25	25/25	37,5/37,5
Placebo	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

Después de la ingesta de un envase de ajuste ascendente de cuatro semanas, los pacientes pueden seguir con una dosis de mantenimiento de bien 50 o 75 mg de mesilato de neramexano al día. Por ejemplo, los pacientes que empiezan un tratamiento con neramexano empiezan con un kit de iniciación de 4 semanas (es decir, envase de ajuste de dosis) y después cambian a aplicación b.i.d. de comprimidos de 25 o 37,5 mg dependiendo de su peso corporal para conseguir una dosis de mantenimiento diaria de 50 o 75 mg. Por tanto, el programa de dosificación propuesto mostrado en la tabla 8 permite dos dosis de mantenimiento, por ejemplo, adaptadas al peso, en la semana 5.

Ejemplo 2: Ensayo controlado con placebo con doble enmascaramiento para neramexano para el tratamiento de acúfenos

El objetivo de este proyecto es realizar un ensayo clínico para evaluar adicionalmente la eficacia de neramexano como un tratamiento para acúfenos. El objetivo principal de este estudio es comparar la eficacia, tolerabilidad y seguridad de mesilato de neramexano con placebo en sujetos con acúfenos de inicio temprano, persistentes, unilaterales o bilaterales subjetivos.

Diseño del estudio

En un estudio de grupos en paralelo, controlado con placebo, aleatorizado, multicentro con doble enmascaramiento, se evaluó la eficacia de neramexano en sujetos que padecían acúfenos. Los pacientes, que satisfacían los criterios de inclusión particulares y no cumplían ninguno de los criterios de exclusión, se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento con doble enmascaramiento.

El periodo de tratamiento de 16 semanas con doble enmascaramiento consiste en un periodo de ajuste ascendente de la dosis de 4 semanas y un periodo de tratamiento con dosis fijada de 12 semanas a una dosis de mantenimiento sin cambios. En el caso de mala tolerabilidad, sin embargo, el investigador puede considerar una reducción de dosis en 25 mg/d. Después de la fase de tratamiento, hay un periodo de seguimiento de 4 semanas sin tratamiento activo y restricciones de terapia concomitantes. En total, este estudio implicó siete visitas de estudio: cribado, basal, y al final de las semanas 4, 8, 12, 16 y 20.

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

Visita 1 (cribado): Después de firmar el formulario de consentimiento, el sujeto se somete a un examen físico y pruebas analíticas clínicas. La elegibilidad del paciente para el estudio se evalúa mediante un control de criterios de inclusión/exclusión. Se realiza una entrevista de acúfenos inicial. El sujeto también completa un Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen (TBF-12) (es decir, una versión de 12 puntos en alemán modificada y validada (Greimel KV et al., TinnitusBeeinträchtigungs-Fragebogen (TBF-12). Manual. Frankfurt am Main: Swets & Zeitlinger B.V.; 2000) del Tinnitus Handicap Inventory de 25 puntos o THI (Newman CW, et al., Development of the Tinnitus Handicap Inventory. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122(2): 143-148; Newman CW, et al., Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome. J Am Acad Audiol 1998; 9(2): 153-160.)), un cuestionario de Hospital Anxiety and Depression Scale — Depression Subscale (HADS-D) y un cuestionario de Hiperacusia (Gerauschüberempfindlichkeit-Fragenbogen (GÜF)) (si es aplicable).

Visita 2 (punto de partida): Se le pregunta al sujeto sobre sucesos adversos y cambios en medicación/enfermedad concomitantes, sucesos/cambios que se documentan. El sujeto se evalúa para elegibilidad de estudio basado en una revisión de los criterios de inclusión/exclusión. Se revisan los procedimientos de ensayo así como medicaciones concomitantes permitidas y prohibidas con el sujeto. Se realiza una entrevista de acúfenos inicial. El sujeto también completa un TBF-12, cuestionario HADS-D y cuestionario GÜF (si es aplicable). El sujeto se inscribe en el estudio y la medicación de estudio (placebo o neramexano) se dispensa como se describe posteriormente.

Visita 3 (semana 4): Esta visita se produce al final de la secuencia de ajuste ascendente de la dosis de 4 semanas. Se le pregunta al sujeto sobre sucesos adversos y cambios en medicación/enfermedad concomitantes, sucesos/cambios que se documentan. Se realiza una entrevista de acúfenos de seguimiento. El sujeto también completa un TBF-12, cuestionario HADS-D y cuestionario GÜF (si es aplicable). Se evalúa el cumplimiento con la medicación, y se dispensa la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe a continuación.

Visita 4 (semana 8): Esta visita se produce al final del primer periodo de tratamiento con doble enmascaramiento de dosis fija de 4 semanas. Se le pregunta al sujeto sobre sucesos adversos y cambios en medicación/enfermedad concomitantes, cambios que se documentan. Se recogen muestras de sangre para determinar la concentración

predosis de neramexano. Se realiza una entrevista de acúfenos de seguimiento. El sujeto también completa un TBF-12, cuestionario HADS-D y cuestionario GÜF (si es aplicable). Se evalúa el cumplimiento con la medicación, y se dispensa la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe a continuación.

Visita 5 (semana 12): Esta visita se produce al final del segundo periodo de tratamiento con doble enmascaramiento de dosis fija de 4 semanas. Se le pregunta al sujeto sobre sucesos adversos y cambios en medicación/enfermedad concomitantes, cambios que se documentan. Se realiza una entrevista de acúfenos de seguimiento. El sujeto también completa un TBF-12, cuestionario HADS-D y cuestionario GÜF (si es aplicable). Se evalúa el cumplimiento con la medicación, y se dispensa la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe a continuación.

Visita 6 (semana 16, final del tratamiento): Esta visita se produce al final del periodo de tratamiento con doble enmascaramiento de dosis fija de 12 semanas. Se le pregunta al sujeto sobre sucesos adversos y cambios en medicación/enfermedad concomitantes, cambios que se documentan. Se realiza una evaluación analítica clínica. Se realiza una entrevista de acúfenos de seguimiento. El sujeto también completa un TBF-12, cuestionario HADS-D y cuestionario GÜF (si era aplicable). También se realiza una audiometría de tonos puros (conducción de aire).

Visita 7 (semana 20): Esta visita se produce al final del periodo de seguimiento de 4 semanas después de la última dosis de medicación del estudio. Se realiza con el sujeto una revisión de medicaciones concomitantes así como la aparición de sucesos adversos desde la última visita. Se realiza una entrevista de acúfenos de seguimiento y el sujeto completa un TBF-12, cuestionario HADS-D y cuestionario GÜF (si es aplicable).

Administración de neramexano

Se administraron comprimidos de liberación modificada de mesilato de neramexano (12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg y 75 mg) y comprimidos de placebo concordantes para administración una vez al día.

La medicación se suministra en cajas de blísteres que se dispensan de la visita 2 a la visita 5. Cada caja de blísteres contiene 4 blísteres para 4 semanas de tratamiento y 1 blíster como reserva. Los blísteres se identifican por semanas de tratamiento. La medicación diaria en los blísteres se identifica por día.

La medicación de estudio se dispensa en la visita 2 (punto de partida, día 0). Cada paciente recibe una caja de blísteres que contiene 5 blísteres (incluyendo un blíster de reserva) de medicación de estudio con doble enmascaramiento. La pauta posológica se muestra en la tabla 9.

Tabla 9 – Administración de mesilato de neramexano

	Periodo con doble enmascaramiento				
	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

Desenlace principal

- El cambio en la puntuación total de TBF-12 desde la visita de referencia (visita 2) a la final (visita 6, es decir, semana 16) es el criterio de valoración de eficacia principal en este estudio

Desenlaces secundarios

- Puntuación total de TBF-12 (valores y cambio absoluto desde el punto de partida) en todas las visitas después del punto de partida excepto la visita final.
- Cambio en la puntuación total de TBF-12 desde la semana 16 a la semana 20 (valores y cambios absolutos).
- Puntuaciones factoriales de TBF-12 (valores y cambio absoluto desde el punto de partida, incluyendo el cambio de la semana 16 a la semana 20) en todas las visitas tras el punto de partida.
- Cuestionario de hiperacusia GÜF ("Gerauschüberempfindlichkeit-Fragenbogen"), valores y cambio absoluto del punto de partida, incluyendo el cambio de la semana 16 a la semana 20, puntuaciones totales y factoriales en todas las visitas tras el punto de partida si está presente hiperacusia.
- Impresión global clínica de cambio: el punto 27 de la entrevista de seguimiento de acúfenos se resume después de la dicotomización de las respuestas en cualquier mejora (valores 1, 2, 3) frente a sin mejora (valores 4, 5, 6, 7) y en una mejora marcada (valores 1, 2) frente a mejora no marcada (valores 3, 4, 5, 6, 7).

- Puntuación total de HADS-D así como puntuaciones de la subescalas de depresión y ansiedad (valores y cambio absoluto desde el punto de partida, también el cambio de la semana 16 a la semana 20) en todas las visitas tras el punto de partida.
- Valores de la entrevista de acúfenos (inicial y seguimiento) en todas las visitas tras el punto de partida; cambio absoluto desde el punto de partida y cambio desde la semana 16 a la semana 20 para los puntos 8, 9, 10, 19, 20, 21, 24, 25 y 26 de la entrevista de seguimiento.

Análisis de los datos

Todos los análisis de eficacia se realizan en la población ITT usando el enfoque de la última observación realizada (LOCF). Para fines de sensibilidad se realiza además un análisis del conjunto por protocolo y de casos observados. Todas las pruebas estadísticas usadas para probar la eficacia principal (prueba de confirmación) y los criterios secundarios de eficacia (exploratorios), y todas las otras pruebas estadísticas usadas para análisis exploratorios son pruebas de hipótesis bilaterales realizadas al nivel de significación del 5%. Para todas las variables se calculan estadísticas descriptivas estándar.

El cambio desde el punto de partida (visita 2) a la semana 15 en la puntuación total de TBF-12 se analiza usando un modelo ANCOVA bilateral con grupo de tratamiento y centros de estudio como factores y puntuación total de TBF-12 basal como covariable.

Para los parámetros secundarios de eficacia, se realiza la comparación entre neramexano y placebo, si es apropiado, por visita usando ANCOVA bilateral con grupo de tratamiento y centro de estudio como factores y el valor correspondiente del parámetro de eficacia como covariable.

Este estudio clínico demuestra resultados prometedores en términos de eficacia y seguridad.

Ejemplo 3: Ensayo piloto controlado de placebo con doble enmascaramiento para neramexano para el tratamiento de pérdida auditiva

El objetivo de este proyecto piloto es realizar un ensayo clínico para evaluar la eficacia de neramexano como tratamiento para la pérdida auditiva. Se puede esperar que los pacientes afectados con varios grados de pérdida auditiva que se tratan con neramexano demuestren una mejora en desenlaces principal (por ejemplo, cambio a referencia en nivel umbral de audición) y secundarios (cambio a referencia en diferentes frecuencias en un audiograma de tonos puros) comparados con pacientes tratados con placebo. Se puede definir un nivel umbral de audición como la media de los niveles umbrales de audición de tonos puros en frecuencias de prueba de 0,25, 0,5, 1, 2 y 4 kHz.

Diseño del estudio

El objetivo principal de este estudio es investigar la seguridad y eficacia de mesilato de neramexano a dosis diarias de hasta 75 mg en el tratamiento de pérdida auditiva en comparación con placebo.

Administración de neramexano

Se administran comprimidos de liberación modificada de 25 mg de mesilato de neramexano y comprimidos de placebo concordantes como comprimidos recubiertos de película.

El mesilato de neramexano (o placebo) se somete a ajuste ascendente hasta una dosis diaria máxima de 75 mg, empezando con una dosis diaria de 25 mg durante una semana, y aumentando la dosis en pasos de 25 mg a intervalos semanales.

El tratamiento se inicia por la tarde del día de estudio 1. La dosis diaria inicial es 25 mg de mesilato de neramexano por dosis que se va tomar durante 7 días a la hora de acostarse. El día 8, la dosis diaria de mesilato de neramexano se aumenta a 50 mg durante otros 7 días (dos comprimidos por la tarde durante una semana). El día 15, a los pacientes se les sube la dosis a 75 mg de mesilato de neramexano. Los pacientes siguen tomando neramexano durante 13 semanas (tres comprimidos una vez al día por la tarde durante 13). Los pacientes que no toleran 75 mg al día pueden reducir la dosis de mesilato de neramexano en 25 mg hasta 50 mg para el resto de la duración de tratamiento programado total. Por ejemplo, a los pacientes que no toleran una dosis de 75 mg se les permite volver a la dosis de 50 mg. A los pacientes se les pide después que estén en la dosis de 50 mg durante el resto de la duración del tratamiento programado total de 7 semanas. La pauta posológica se muestra en la tabla 10.

Tabla 10 – Administración de mesilato de neramexano

	periodo de ajuste ascendente con doble enmascaramiento de 2 semanas		periodo con doble enmascaramiento de dosis fija de 14 semanas	seguimiento de 4 semanas
Grupo de tratamiento	1	2	3-16	17-20

Mesilato de neramexano	0/25	0/50	0/75 mg/d	-
Placebo	0/0	0/0	0/0	-

Eficacia

Desenlace principal

- Cambio desde el punto de partida en el nivel umbral de audición del oído izquierdo/derecho (dB) calculado como la media de los niveles umbral del nivel auditivo de tonos puros a 0,25, 0,5 1, 2 y 4 kHz.

Desenlaces secundarios

- Cambio desde el punto de partida en umbral auditivo de alta frecuencia del oído izquierdo/derecho (dB) calculado como la media de los niveles umbral del nivel auditivo de tonos puros a 4, 6, 8 y 10 kHz.
- Cambio desde el punto de partida en frecuencias individuales (umbrales auditivos) en un audiograma de tonos puros (conducción de aire).
- Número de respondedores
- Desenlace descrito por el paciente en una escala de Likert de 11 puntos (0 = oír no es un problema, 10 = oír es un problema tanto como es posible)
- Cambio en deficiencia auditiva basado en el nivel de umbral auditivo:
 - pérdida auditiva a ninguna frecuencia <20dB
 - pérdida auditiva leve 20-40 dB
 - pérdida auditiva moderada >40-70 dB
 - pérdida auditiva grave >70-95 dB
 - pérdida auditiva profunda >95 dB

Análisis de los datos

Todos los análisis de eficacia se realizan en la población ITT usando el enfoque de la última observación realizada (LOCF). Para fines de sensibilidad se realiza además un análisis del conjunto por protocolo y de casos observados. Todas las pruebas estadísticas usadas para probar la eficacia principal (prueba de confirmación) y los criterios secundarios de eficacia (exploratorios), y todas las otras pruebas estadísticas usadas para análisis exploratorios son pruebas de hipótesis bilaterales realizadas al nivel de significación del 5%. Para todas las variables se calculan estadísticas descriptivas estándar.

El cambio desde el punto de partida (visita 2) a la semana 16 en el nivel umbral auditivo del oído izquierdo/derecho (dB) calculado como la media de los umbrales del nivel auditivo de tonos puros a 0,25, 0,5, 1, 2 y 4 kHz y se analiza usando un modelo ANCOVA bilateral con grupo de tratamiento y centros de estudio como factores y umbral auditivo basal como covariable.

Para los parámetros secundarios de eficacia, se realiza la comparación entre neramexano y placebo, si es apropiado, por visita usando ANCOVA bilateral con grupo de tratamiento y centro de estudio como factores y el valor basal correspondiente del parámetro de eficacia como covariable.

El grupo tratado con neramexano demuestra una mejora en el desenlace principal así como en los desenlaces secundarios, comparado con el grupo de placebo.

Los envases de ajuste de la dosis incluidos en el ámbito de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que se pretenden como una ilustración y no una limitación del ámbito de la invención.

Ejemplo 4

El envase de ajuste de dosis mostrado en las **figuras 1-4** comprende dos entidades físicamente separadas, en lo siguiente denominadas “*cubierta*” e “*inserto*”. La cubierta no se muestra en la figura. La cubierta externa puede ser una funda que se desliza sobre el inserto (1) y esencialmente se ajusta con el mismo, es decir, las dimensiones externas del inserto plegado son esencialmente las mismas que las dimensiones internas de la cubierta. El inserto (1) también se puede presentar sin una cubierta.

Si se usa una cubierta, el inserto (1) está (completamente) contenido dentro de la cubierta cuando el inserto está plegado por completo y en envase de ajuste de la dosis está cerrado apropiadamente (véase la **figura 3**).

En la fase cerrada, un kit que comprende el envase y las formas farmacéuticas en dosis diferentes puede comprender además instrucciones en un prospecto separado, en donde el prospecto se desliza en el espacio entre la cubierta y el inserto. El prospecto también puede estar (parcialmente) unido al inserto (1) o la cubierta.

Como se muestra en la **figura 1**, el inserto (1) consiste en un área central plana (2) en forma de un “cuadrado”. Cuatro áreas rectangulares (a continuación denominadas “solapas”) (3) y (4) están unidas a los cuatro márgenes externos de dicha área central. El cuadrado puede estar hecho de material de cartón plastificado. El cuadrado como tal no comprende más partes, en particular ninguna cavidad alveolar. La información del producto puede estar impresa en esta área.

En el estado *desplegado* por completo del inserto (1) como se muestra en las **figuras 1 y 2**, las cuatro solapas (3) y (4) están unidas al cuadrado (2) y se extienden a lo largo de la longitud de los cuatro lados externos (márgenes) del cuadrado. Las solapas pueden estar hechas de una doble capa del mismo material que el cuadrado. Las solapas comprenden las cavidades alveolares para guardar las formas farmacéuticas como se describe en más detalle a continuación.

Todas las solapas (3), (4) se pueden plegar a lo largo de un primer margen pre-plegado (que es el margen externo del cuadrado anteriormente mencionado). Dos solapas opuestas (4) comprenden un segundo margen dentro del área de la solapa que también está pre-plegado. Este escalonamiento de las distancias entre los márgenes de los dos conjuntos de solapas opuestas permite plegar las solapas mientras se acomodan los alveolos que típicamente tienen un espesor de varios mm (véase la figura 2). Como se muestra en la figura 2, las solapas (3) se pliegan en un primer movimiento (5) mientras que las solapas (4) se pliegan encima de las solapas (3) en movimiento (6). Una vez plegadas, las solapas están perpendiculares entre sí, un conjunto de dos (4) encima del otro conjunto de dos (3), cubriendo así por completo el cuadrado central (2) sin sobresalir el mismo (véanse las figuras 3 y 4).

Una solapa comprende una “fila” o “columna” y el resto de las solapas comprende dos “filas” o “columnas” (qué línea(s) de alveolos se ven como “fila” y cual como una “columna” depende de cómo se orienta el inserto) de más de dos, por ejemplo siete, cavidades alveolares, respectivamente (véase, la **figura 1**).

En el estado desplegado (**figuras 1 y 2**) del inserto, las “filas” y “columnas” no están en contacto entre sí y están claramente separadas.

El inserto puede estar marcado como sigue: la solapa que contiene una fila/columna de siete alveolos comprende una etiqueta impresa sobre cada solapa que indica el número de la semana (es decir, “*semana 1*”), y el resto de las solapas que contienen dos filas/columnas de siete alveolos cada una comprenden una etiqueta impresa sobre cada solapa que indica el número de semana (es decir, “*semana 2*” a “*semana 4*”).

Se pueden organizar las semanas consecutivas en solapas adyacentes (es decir, la solapa de la “*semana 1*” está inmediatamente adyacente a las solapas de la “*semana 2*” y “*semana 4*”, mientras que la “*semana 3*” está localizada opuesta al otro lado del cuadrado).

Alternativamente, las semanas consecutivas se organizan en pares opuestos entre sí (es decir, la solapa de la “*semana 1*” está inmediatamente adyacente a las solapas de la “*semana 3*” y la “*semana 4*”, respectivamente, mientras que la “*semana 2*” se localiza opuesta al otro lado del cuadrado).

Cada fila(s) de los blísteres (una semana) puede estar colocada en una barra de fondo que está coloreada, en donde el color puede ser una sombra más oscura de gris/azul cuanto mayor sea la dosis (es decir, gris para la semana 1 y azul oscuro para la semana 4). Cada solapa también puede comprender un conjunto de siete indicaciones que varían de día “1” a “28” al lado de cada alveolo para indicar días sucesivos de las cuatro semanas. En particular, una solapa puede tener alveolos marcados “*día 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7*”, la siguiente solapa puede tener alveolos marcados “*día 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14*” y así sucesivamente (véase la **figura 1**). El marcaje descrito anteriormente puede estar presente en el lado interno y el externo de la solapa (véanse las **figuras 1 y 4**).

El *exterior* de cada solapa también puede estar marcado en la esquina izquierda inferior del *exterior* de cada solapa con un valor para la dosis respectiva del 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, mesilato de neramexano).

Ejemplo 5

En envase de ajuste de la dosis mostrado en las **figuras 5 y 6** comprende un inserto (10) que esencialmente consiste en un “tren” de dos o más (por ejemplo, cuatro) compartimentos plegables (11) – (14), es decir, cajas rectangulares que comprenden, en este caso, siete o catorce cavidades alveolares por caja. Los compartimentos están unidos por uniones de tipo bisagra (15), por ejemplo hechas de un material de tipo papel flexible.

Los compartimentos/cajas (11) a (14) del tren tienen dimensiones comparables a las solapas (3) y (4) discutidos en el ejemplo previo.

Los cuatro compartimentos (cajas) forman un “tren” de compartimentos, es decir, el primer compartimento está plegablemente conectado al segundo compartimento, el segundo compartimento está plegablemente conectado al tercer compartimento y el tercer compartimento está plegablemente conectado al cuarto compartimento (véanse las **figuras 5 y 6**).

En el estado completamente extendido (**figura 5**), los cuatro compartimentos están nivelados uno a continuación del otro.

- 5 En el estado completamente plegado, las cuatro cajas/compartimentos están uno encima de otro formando una caja rectangular de la misma longitud y anchura que el compartimento individual.

En una fase intermedia, debido a la conexión flexible ("bisagra") entre dos compartimentos adyacentes, las cuatro cajas/compartimentos tienen la forma de una "M" en varios grados de compresión o extensión (véase la **figura 6**).

- 10 Opcionalmente, el prospecto adjunto (15) puede proporcionar información relevante.

Cada compartimento puede estar marcado para mostrar la semana (que varía de "*semana 1*" a "*semana 4*"), la dosis, y el día de la semana.

- 15 Además, la dosis creciente entre los conjuntos se puede indicar por una barra de color de fondo por debajo de los siete alveolos, cuya intensidad aumenta del compartimento más a la izquierda ("*semana 1*") al compartimento más a la derecha ("*semana 4*").

20 **Ejemplo 6**

El envase de ajuste de la dosis mostrado en la **figura 7** comprende un respaldo rectangular que está dividido en cuatro secciones. Cada sección está compuesta de siete (en una fila) o catorce (en dos filas de siete) cavidades alveolares.

- 25 Cada sección se marca para mostrar la semana (que varía de "*semana 1*" a "*semana 4*"), la dosis, y el día de la semana.

Ejemplo 7

- 30 El envase de ajuste de la dosis mostrado en la **figura 8** comprende un respaldo circular que está dividido en cuatro secciones. Cada sección está compuesta de siete (en una fila) o catorce (en dos filas de siete) cavidades alveolares.

Cada sección se marca para mostrar la semana (que varía de "*semana 1*" a "*semana 4*"), la dosis, y el día de la semana.

35

Ejemplo 8

El envase de ajuste de la dosis mostrado en la **figura 9** comprende un respaldo plegable hecho de, por ejemplo, un material de tipo papel flexible, que está dividido en cuatro compartimentos. El primer compartimento está plegablemente conectado al segundo compartimento, el segundo compartimento está plegablemente conectado al tercer compartimento y el tercer compartimento está plegablemente conectado al cuarto compartimento.

40

Cada compartimento está compuesto de siete (en una fila) o catorce (en dos filas de siete) cavidades alveolares.

- 45 Cada sección se marca para mostrar la semana (que varía de "*semana 1*" a "*semana 4*"), la dosis, y el día de la semana.

REIVINDICACIONES

1. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de un trastornos del oído interno, en donde dicho neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en un esquema de ajuste de dosis que comprende el ajuste ascendente de dicho neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dosis crecientes de pasos 25 mg o 12,5 mg a intervalos semanales.
2. Uso de neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastornos del oído interno, en donde dicho medicamento se administra en un esquema de ajuste de dosis que comprende el ajuste ascendente de dicho neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dosis crecientes de pasos 25 mg o 12,5 mg a intervalos semanales.
3. El neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, o el uso según la reivindicación 2, en donde dicho esquema de ajuste de la dosis comprende el ajuste ascendente de dicho neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo durante un periodo de cuatro a cinco semanas.
4. El neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1 o 3, o el uso según la reivindicación 2 o 3, en donde dicho esquema de ajuste de la dosis comprende el ajuste ascendente de dicho neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo durante un periodo de cuatro a cinco semanas para alcanzar una dosis eficaz desde 5 a 150 mg al día o durante un periodo de cuatro a cinco semanas para alcanzar una dosis eficaz desde 50 a 75 mg al día.
5. El neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 4, o el uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde el esquema de ajuste de la dosis comprende el ajuste ascendente de dicho neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo durante un periodo de cuatro semanas para alcanzar una dosis eficaz de 50 mg al día.
6. El neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 5, o el uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde el neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran según el siguiente programa: una vez al día en una dosis de 12,5 mg al día durante la primera semana, dos veces al día, en donde cada dosis es 12,5 mg durante la segunda semana, dos veces al día, en donde una dosis es 12,5 mg al día y la otra dosis es 25 mg al día durante la tercera semana, y dos veces al día en donde cada dosis es 25 mg al día durante la cuarta semana.
7. El neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 4, o el uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde el esquema de ajuste de la dosis comprende el ajuste ascendente de dicho neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo durante un periodo de cinco semanas para alcanzar una dosis eficaz de 75 mg al día.
8. El neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 4 o 7, o el uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 o 7, en donde el neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran según el siguiente programa: una vez al día en una dosis de 12,5 mg al día durante la primera semana, dos veces al día, en donde cada dosis es 12,5 mg durante la segunda semana, dos veces al día, en donde una dosis es 12,5 mg al día y la otra dosis es 25 mg al día durante la tercera semana, y dos veces al día en donde cada dosis es 25 mg al día durante la cuarta semana, y dos veces al día, en donde cada dosis es 37,5 mg durante la quinta semana.
9. El neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 8, o el uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en donde en las semanas durante las cuales se administran dosis mezcladas, la dosis que comprende la mayor concentración se administra en la segunda dosis diaria.
10. El neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 9, o el uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de neramexano es mesilato de neramexano.
11. El neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 10, o el uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en donde el trastorno del oído interno se selecciona entre acúfenos, vértigo, pérdida auditiva, dolor de oídos crónico, fístula perilinfática, edema endolinfático secundario, laberintitis y neuritis vestibular, neuroma acústico, ototoxicidad, enfermedades autoinmunitarias del oído interno (EAOI) y enfermedad de Meniere.

12. El neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 11, en donde el trastorno del oído interno es acúfenos subjetivos u objetivos en las respectivas formas agudas, subagudas o crónicas.
- 5 13. El neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 11, en donde el trastorno del oído interno es acúfenos cloqueares, acúfenos asociados a la pérdida auditiva, o acúfenos asociados con pérdida auditiva leve.
- 10 14. El neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 13, o el uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en donde dicho neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se proporcionan en forma de un envase de ajuste de la dosis para proporcionar dicho neramexano o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo en al menos dos dosis diferentes.
- 15 15. El neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, o el uso según la reivindicación 2, en donde dicho neramexano o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra según el siguiente programa: una vez al día en una dosis de 25 mg al día durante la primera semana, una vez al día a una dosis de 50 mg al día durante la segunda semana, y, opcionalmente, una vez al día a una dosis de 75 mg al día durante la tercera semana.
- 20 16. Un envase de ajuste de la dosis para proporcionar neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en al menos dos dosis diferentes, en donde el envase de ajuste de dosis es para uso en el tratamiento de un trastorno del oído interno según el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.
- 25 17. El envase de ajuste de la dosis según la reivindicación 16, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de neramexano es mesilato de neramexano.
- 30 18. El envase de ajuste de la dosis según cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, que comprende neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en al menos dos dosis diferentes, en donde el envase de ajuste de dosis comprende al menos dos conjuntos de formas farmacéuticas de dosis similares, cada conjunto comprende al menos tres regiones individualmente direccionables, y cada región direccionable comprende o está representada por dicho neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo en forma de un comprimido.
- 35 19. El envase de ajuste de la dosis según la reivindicación 18, en donde las al menos tres regiones direccionables en cada conjunto están organizadas esencialmente a lo largo de al menos una línea horizontal (que define una "fila") o están organizadas esencialmente a lo largo de al menos una línea vertical (que define una "columna").
- 40 20. El envase de ajuste de la dosis según cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19, en donde las al menos tres regiones direccionables de los al menos dos conjuntos de formas farmacéuticas de dosis similares se diferencian entre sí en al menos un medio seleccionado del siguiente grupo, o cualquier combinación de los mismos: resaltado por color y/o sombreado y/o impresión, provisión de un blíster en la posición de la región direccionable; provisión de una identificación/elevación; provisión de un material diferente o un gradiente en material, provisión de una bolsa o un alveolo u otro recipiente concebible para neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 21. El envase de ajuste de la dosis según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en donde cada conjunto de formas farmacéuticas de dosis similar comprende al menos cinco regiones direccionables, tal como siete regiones direccionables o catorce regiones direccionables.
- 50 22. El envase de ajuste de la dosis según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde el envase de ajuste de dosis permite un ajuste ascendente y/o descendente de la dosis de neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hasta que se alcanza un cierto nivel de dosis final.
- 55

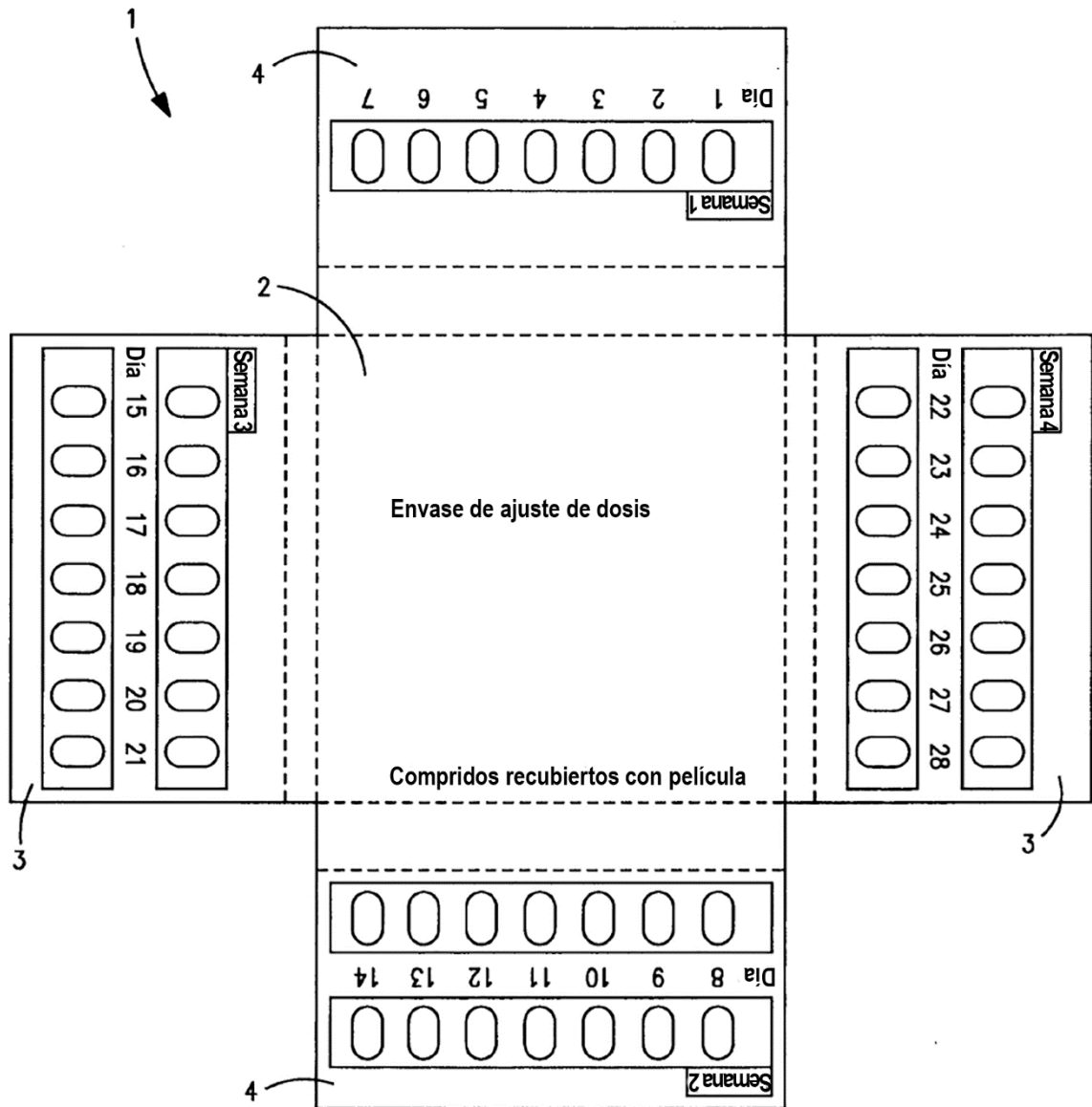


FIG. 1

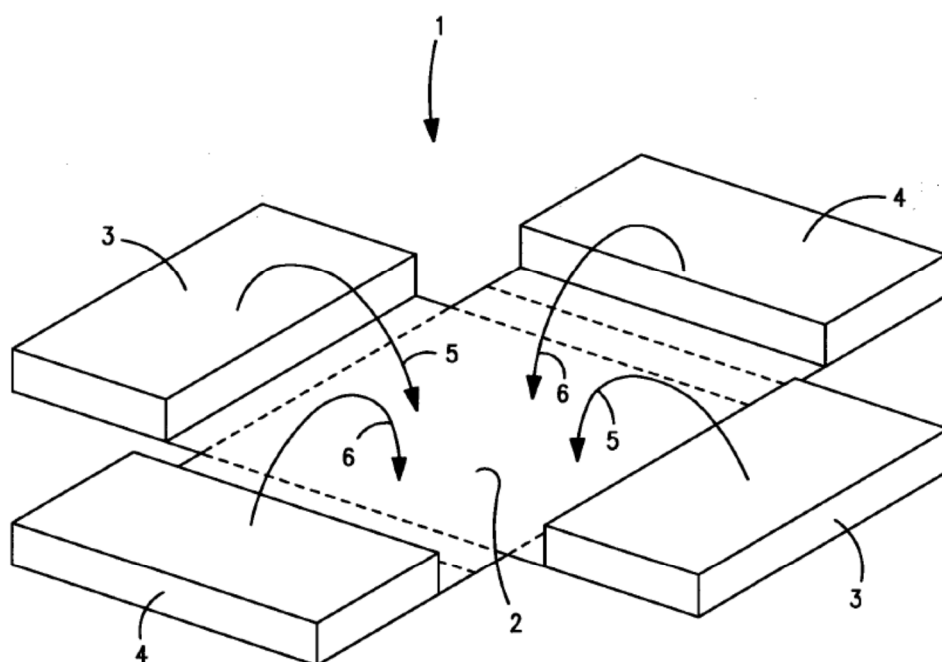


FIG. 2

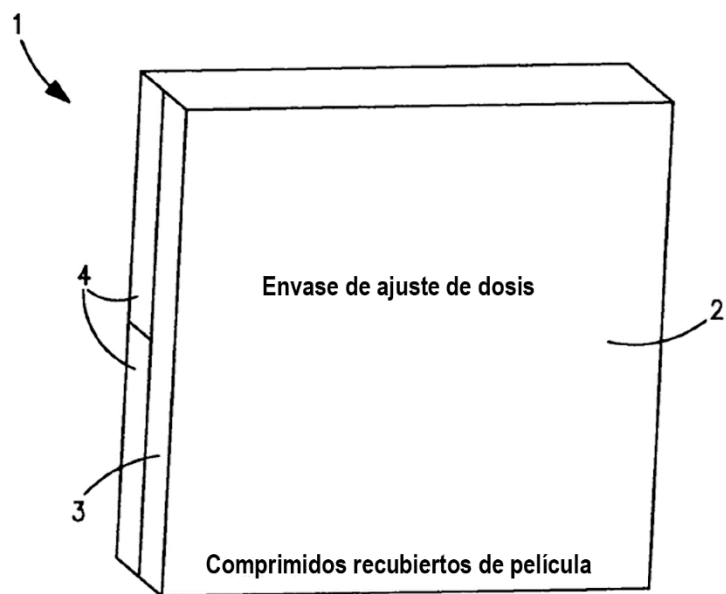


FIG. 3

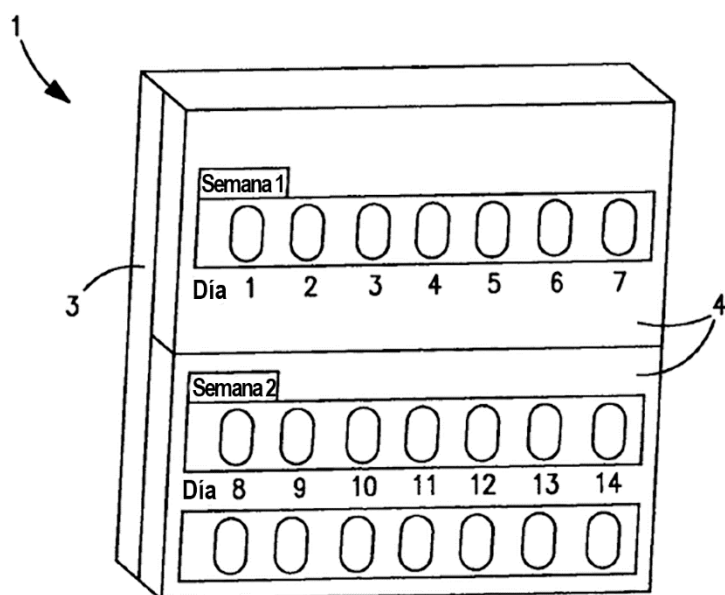


FIG. 4

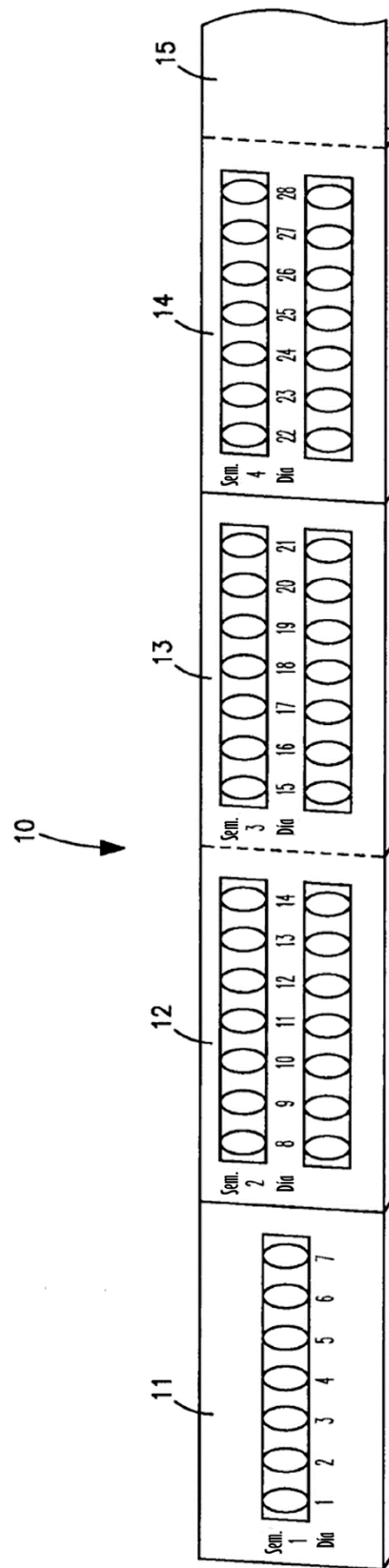


FIG. 5

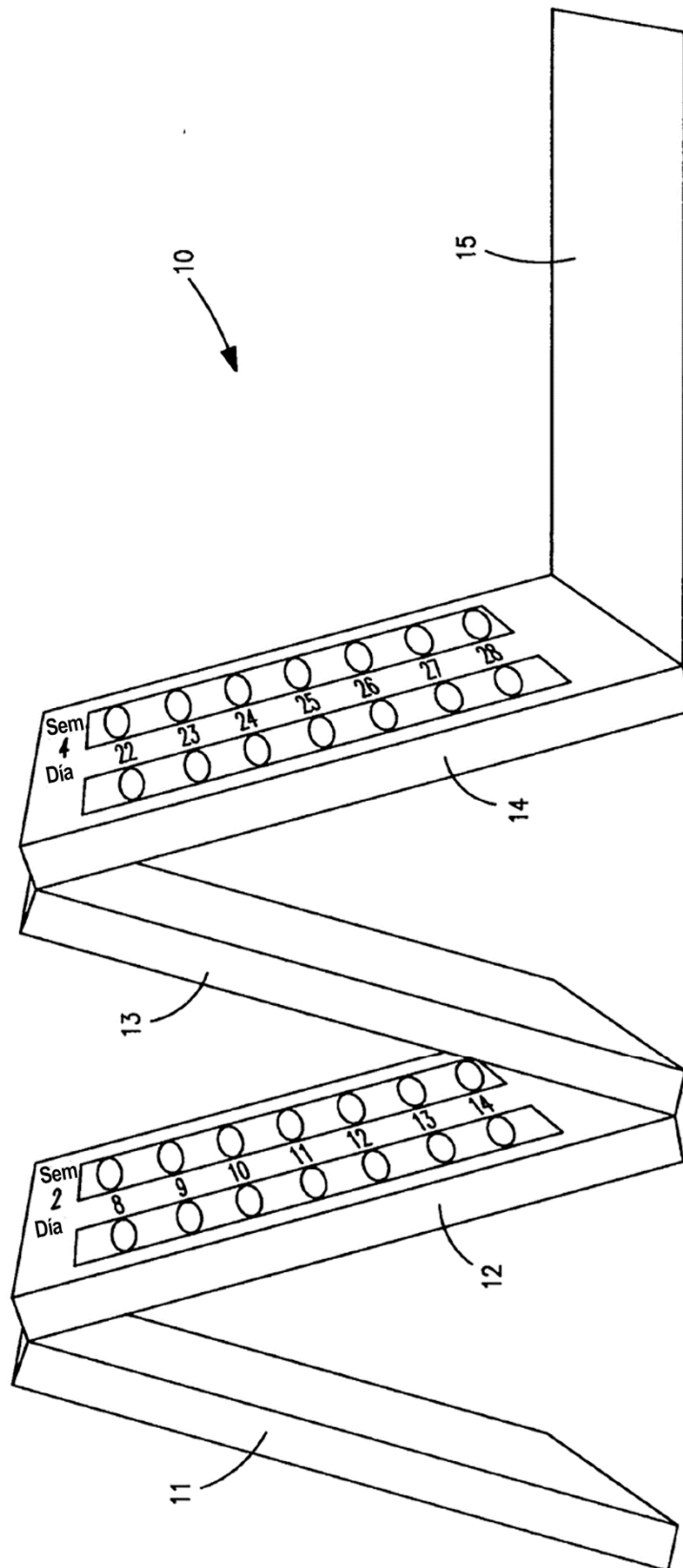


FIG. 6

		Semana 1 ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Día 1 2 3 4 5 6 7						
		Semana 2 ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Día 8 9 10 11 12 13 14 ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐						
		Semana 3 ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Día 15 16 17 18 19 20 21 ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐						
		Semana 4 ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Día 22 23 24 25 26 27 28 ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐						

FIG. 7

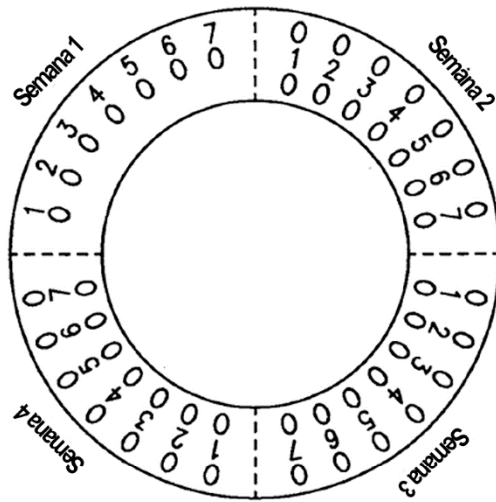


FIG. 8

Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
1 2 3 4 5 6 7 0 0 0 0 0 0 0		1 2 3 4 5 6 7 0 0 0 0 0 0 0	
	0 0 0 0 0 0 0 1 2 3 4 5 6 7 0 0 0 0 0 0 0		0 0 0 0 0 0 0 1 2 3 4 5 6 7 0 0 0 0 0 0 0
		1 2 3 4 5 6 7 0 0 0 0 0 0 0	

FIG. 9