

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 262**

51 Int. Cl.:

A61K 31/13 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2008 E 11005567 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2386299**

54 Título: **Derivados de 1-amino-alkilciclohexano para su uso en el tratamiento de tinnitus asociado con pérdida de audición**

30 Prioridad:

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.01.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 596 262 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

Derivados de 1-amino-alquilciclohexano para su uso en el tratamiento de tinnitus asociado con pérdida de audición

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere al neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención del tinnitus asociado con la pérdida de audición o pérdida de audición leve.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 El tinnitus se conoce comúnmente como "zumbido en los oídos", la percepción de sonidos en ausencia de una fuente externa de señales acústicas. Tinnitus se ha definido como "la percepción de un sonido que resulta exclusivamente de la actividad dentro del sistema nervioso sin ninguna actividad vibratoria mecánica correspondiente, dentro de la cóclea, es decir, tinnitus como una percepción fantasma auditiva" (Jastreboff et al., J Am Acad Audiol 2000; 11 (3): 162-177). El tinnitus se asocia con frecuencia con una disminución de la tolerancia de sonido (es decir, hiperacusia).

15 La fisiopatología del tinnitus subjetivo es poco conocida y se desconoce una patogenia definitiva del tinnitus. Muchos factores ambientales e inducidos por sustancias pueden causar tinnitus. Entre los factores citados con mayor frecuencia están el trauma acústico agudo, el ruido en el trabajo y la música recreativa. En general, el tinnitus parece ser el resultado de la disfunción neuronal dentro de la vía auditiva. Esta disfunción se percibe erróneamente como sonido por los centros auditivos superiores y puede conducir a alteraciones funcionales dentro del sistema nervioso auditivo. Cambios funcionales de mala adaptación de las estructuras corticales podrían resultar en una alteración del equilibrio entre la neurotransmisión excitadora e inhibitoria y pueden conducir a tinnitus más grave. En todos los casos, un mal funcionamiento potencial en las vías auditivas y la corteza auditiva se relaciona con la actividad de la corteza prefrontal y el sistema límbico.

20 En la mayoría de los casos (95 %), el tinnitus percibido es de naturaleza puramente subjetiva, por ejemplo, no se puede identificar ninguna fuente física de señales acústicas y, por lo tanto, no se puede oír externamente. Se realiza un examen físico para excluir tinnitus objetivo, por ejemplo, la percepción del sonido del paciente está causada por una verdadera fuente de ondas de sonido, por ejemplo, el sonido del flujo turbulento en los vasos sanguíneos que llegan a la cóclea. El tinnitus se puede clasificar de acuerdo con la duración del tinnitus y el grado de expresión del tinnitus (por ejemplo, la gravedad o la molestia del tinnitus) (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. pág. 1-23). En cuanto al impacto del tinnitus, puede ser considerablemente molesto para el paciente y puede estar acompañado de complicaciones sociales y psicológicas.

25 También se ha sugerido que el tinnitus se puede clasificar, además, en dos grupos, tinnitus periférico y tinnitus central, basado en las diferencias en la forma en que el tinnitus es percibido por el individuo afectado. Se asume que el tinnitus periférico (o coclear) se origina en el sistema nervioso periférico y la cóclea, y se asume que el tinnitus central se origina en la corteza auditiva.

30 La fisiología coclear proporciona una cierta comprensión de los orígenes de esa forma de la enfermedad asociada con la cóclea. Dos filas de células ciliadas se encuentran en la cóclea. Las células ciliadas externas (OHC) se contraen activamente en presencia de sonido y, por lo tanto, aumentan las señales de baja oscilación entrantes y modulan la respuesta de las células ciliadas internas (IHC). La exposición al ruido, incluyendo el constante, repetido o incluso un solo "trauma por explosión", puede dañar las células ciliadas de la cóclea, especialmente sus frágiles estereocilios. Dado que las OHC requieren sustancialmente más oxígeno que las IHC, son más sensibles al ruido, los fármacos ototóxicos, los traumas, etc. Debido a la pérdida de amplificación activa, el daño a las OHC puede resultar en la reducción del intervalo dinámico del sistema auditivo y el deterioro de la selectividad de la frecuencia. La contracción incontrolada de OHC dañadas puede conducir a la estimulación de las IHC y a potenciales de acción nerviosa que se interpretan como sonidos por el cerebro. El daño a las IHC puede conducir a la desviación anormal de los estereocilios, haciendo que las células se despolaricen, conduciendo a una liberación incontrolada de neurotransmisores que, de nuevo, puede causar la percepción del sonido sin una fuente real (Baguley, Br Med Bull. 2002; 63:195-212).

35 Con el paso del tiempo, pueden estar implicados niveles superiores de la vía auditiva, y la percepción de tinnitus puede ya no depender de la patología coclear. Tiene lugar una amplificación central masiva, provocada por un enfoque cognitivo patológico. Presumiblemente, se establecen mecanismos de retroalimentación de amplificación entre el sistema límbico y las áreas cognitivas del SNC (Zenner, Ziel. Dtsch Arztebl. 2001; 37:2361-2365).

40 Mientras un gran número de fibras nerviosas aferentes, principalmente glutamatérgicas, se originan en las IHC (Furness, et al., J Neurosci. 2003 Dic 10; 23 (36): 11296-11304), las OHC son la diana de las fibras nerviosas eferentes, siendo la acetilcolina el neurotransmisor principal en la cóclea (Dallos et al., J. Neurosci. 1997 Mar; 15(6): 2212-2226. Se cree que un exceso de glutamato en las neuronas cocleares contribuye al tinnitus. Por lo tanto, se han realizado varios enfoques para el tratamiento de tinnitus usando sustancias que bloquean el receptor de NMDA, tales como acamprosato o caroverina. Los estudios con estas sustancias han mostrado un éxito limitado,

posiblemente debido a que la diana de tratamiento era principalmente la parte aferente del sistema auditivo, mientras que la neurotransmisión eferente se veía influenciada sólo marginalmente.

Maison et al. (J Neurosci. 2002 Dic 15; 22 (24): 10838-10846) también describen la protección eferente contra trauma acústico por la sobreexpresión del complejo receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 9/\alpha 10$.

5 Hasta ahora, sin embargo, no hay tratamientos médicos específicos bien establecidos para el tinnitus que proporcionen una reducción reproducible del tinnitus y las molestias producidas por el tinnitus, por encima de los efectos del placebo (Dobie, Laryngoscope 1999; 109 (8): 1202-1211; Eggermont et al., Trends Neurosci 2004; 27(11): 676-682; y Patterson et al., Int J Tinnitus J 2006; 12 (2): 149-159). Por lo tanto, existe una necesidad de productos farmacéuticos que sean eficaces en el tratamiento o la prevención del tinnitus.

10 Los 1-amino-alquilciclohexanos tales como neramexano (también conocido como 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) se han encontrado útiles en el tratamiento de diversas enfermedades, especialmente en ciertas enfermedades neurológicas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y dolor neuropático. Los 1-amino-alquilciclohexanos tales como neramexano se divulgan en detalle en las patentes de EE. UU. N.º 6.034.134 y 6.071.966. Se cree que la acción terapéutica de los 1-amino-alquilciclohexanos tales como neramexano está
15 relacionada con la inhibición de los efectos de un exceso de glutamato en los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) de las células nerviosas, por lo que los compuestos se clasifican también como antagonistas de NMDA o antagonistas del receptor de NMDA. También se ha divulgado que el neramexano presenta actividad como un antagonista del receptor nicotínico $\alpha 9/\alpha 10$ (Plazas, et al., Eur J Pharmacol., 2007 Jul 2; 566 (1-3):11-19).

20 La patente de EE. UU. N.º 6.034.134 divulga que los 1-amino-alquilciclohexanos pueden ser útiles en el tratamiento del tinnitus debido a su actividad como antagonistas del receptor de NMDA.

Los autores de la presente invención han descubierto que los 1-amino-alquilciclohexanos, tales como neramexano, son eficaces en el tratamiento del tinnitus coclear.

SUMARIO DE LA INVENCION

25 La presente invención se refiere a un derivado de 1-amino-alquilciclohexano para su uso en el tratamiento o la prevención de tinnitus en un sujeto en necesidad del mismo, de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

En un aspecto adicional, la presente divulgación se refiere al uso de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del tinnitus coclear en un sujeto en necesidad del mismo. El derivado de 1-amino-alquilciclohexano puede ser neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano.

30 En un aspecto adicional de la divulgación, dicho tratamiento se produce dentro de los tres (3) a doce (12) meses siguientes al inicio del tinnitus (por ejemplo, el tratamiento se inicia dentro de los tres (3) a doce meses (incluyendo tres (3) a ocho (8) meses) después de que aparezca el tinnitus por primera vez). El derivado de 1-amino-alquilciclohexano puede ser neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano.

35 En un aspecto adicional de la invención, dentro de dicho tratamiento el individuo está afectado con tinnitus asociado con pérdida de audición o tinnitus asociado con pérdida de audición leve.

40 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un derivado de 1-amino-alquilciclohexano para su uso en el tratamiento o la prevención del tinnitus asociado con pérdida de audición o pérdida de audición leve y el uso de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del tinnitus asociado con pérdida de audición o pérdida de audición leve en un sujeto en necesidad del mismo.

45 En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un derivado de 1-amino-alquilciclohexano para su uso en el tratamiento o la prevención del tinnitus, en el que el tratamiento se produce dentro de los tres a doce meses siguientes al inicio del tinnitus (tinnitus subagudo), o en el que el tratamiento se produce dentro de los tres a ocho meses siguientes al inicio del tinnitus y al uso de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del tinnitus, en el que el tratamiento se produce dentro de los tres a doce meses siguientes al inicio del tinnitus, o en el que el tratamiento se produce dentro de los tres a ocho meses siguientes al inicio del tinnitus.

50 Un aspecto adicional de la divulgación se refiere a un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) en forma de una formulación de liberación inmediata o modificada para su uso en el tratamiento del tinnitus coclear.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al derivado o uso definido anteriormente, en el que al individuo se le administra neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como mesilato de neramexano) y al menos un agente farmacéutico adicional que se ha demostrado que es eficaz en el tratamiento del tinnitus.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al derivado o uso definido anteriormente, en el que al individuo se le

5 administra un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) y al menos un agente farmacéutico adicional seleccionado de fármacos antidepresivos o ansiolíticos (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (ANSE), inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina) (IRN), inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina o agonistas de la serotonina 1A), antagonistas de la dopamina, ligandos alfa2delta y antagonistas de NK1.

10 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) en combinación con otros tratamientos para el tinnitus y, opcionalmente, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) en combinación con un agente farmacéutico adicional seleccionado de fármacos antidepresivos o ansiolíticos (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (ANSE), inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina) (IRN), inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina o agonistas de la serotonina 1A), antagonistas de la dopamina, ligandos alfa2delta y antagonistas de NK1 y, opcionalmente, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) en combinación con un agente farmacéutico adicional seleccionado de fármacos antidepresivos o ansiolíticos (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (ANSE), inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina) (IRN), inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina o agonistas de la serotonina 1A), antagonistas de la dopamina, ligandos alfa2delta y antagonistas de NK1 y, opcionalmente, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o la prevención del tinnitus.

25 La presente divulgación se refiere, además, al uso en el tratamiento o la prevención del tinnitus coclear en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano), en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Un aspecto adicional de la divulgación se refiere a dicho uso, en el que el tratamiento se produce dentro de los tres a doce meses siguientes al inicio del tinnitus.

Un aspecto adicional de la divulgación se refiere a dicho uso, en el que el tratamiento se produce dentro de los tres a ocho meses siguientes al inicio del tinnitus.

35 Un aspecto adicional de la invención se refiere a dicho uso, en el que el tinnitus está asociado con pérdida de audición, incluyendo la pérdida de audición leve.

40 Un aspecto adicional de la invención se refiere a dicho uso, en el que el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra en un intervalo de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 150 mg/día, o en el que el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra en un intervalo de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 100 mg/día, o en el que el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 75 mg/día, o en el que el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra a aproximadamente 50 mg/día, o en el que el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra a aproximadamente 75 mg/día.

45 Un aspecto adicional de la invención se refiere a dicho uso, en el que el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra una vez al día, dos veces al día (b.i.d.) o tres veces al día.

50 Un aspecto adicional de la invención se refiere a dicho uso, en el que el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra dos veces al día (b.i.d.).

55 Un aspecto adicional de la invención se refiere a dicho uso, en el que el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra en una formulación de liberación inmediata.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a dicho uso, en el que el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra en una formulación de liberación modificada.

5 La presente divulgación se refiere, además, al uso en el tratamiento o la prevención del tinnitus coclear en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano), y un agente farmacéutico adicional que se ha demostrado que es eficaz en el tratamiento o la prevención del tinnitus.

10 Un aspecto adicional de la divulgación se refiere al uso en el tratamiento o la prevención del tinnitus, tal como tinnitus coclear en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano), y un agente farmacéutico adicional, en el que el agente farmacéutico adicional se selecciona de fármacos antidepresivos o ansiolíticos (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (ANSE), inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina) (IRN), inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina, o agonistas de la serotonina 1A), antagonistas de la dopamina, ligandos alfa2delta y antagonistas de NK1.

15 Un aspecto adicional de la invención se refiere a dicho uso, en el que el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) y el agente farmacéutico adicional se administran conjuntamente.

20 Un aspecto adicional de la invención se refiere a dicho uso en el que el derivado 1-amino alquilciclohexano (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) y el agente farmacéutico adicional se administran en una única formulación.

25 La presente divulgación se refiere, además, al uso en el tratamiento del tinnitus en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano), en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que el tratamiento se produce dentro de los tres a doce meses siguiente al inicio del tinnitus.

30 Un aspecto adicional de la divulgación se refiere a dicho uso, en el que el tratamiento se produce dentro de los tres a ocho meses siguientes al inicio del tinnitus.

35 La presente invención se refiere, además, al uso en el tratamiento o la prevención del tinnitus asociado con pérdida de audición (incluida la pérdida de audición leve) en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano), en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 La presente invención se refiere, además, a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención del tinnitus coclear, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado 1-amino-alquilciclohexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano), y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 La presente invención se refiere, además, a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano), en combinación con un agente farmacéutico adicional que se ha demostrado que es eficaz para su uso en el tratamiento o la prevención del tinnitus y, opcionalmente, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

50 La Figura 1 muestra los datos de un estudio piloto de tinnitus con neramexano, que muestra el cambio en la puntuación Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen (TBF-12) (es decir, la versión alemana del Tinnitus Handicap Inventory o THI) al final del tratamiento para el grupo de dosis de 50 mg en comparación con el placebo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa en el presente documento, el término "tinnitus" incluye, pero no está limitado a, todas las manifestaciones de tinnitus subjetivo y objetivo, así como las formas aguda, subaguda y crónica. También incluye el tinnitus coclear, así como el tinnitus asociado con pérdida de audición o pérdida de audición leve.

Como se usa en el presente documento, la expresión "tinnitus coclear" se refiere a tinnitus en un intervalo de frecuencias de pérdida de audición. La expresión tinnitus coclear incluye el tinnitus motor, el tinnitus motor coclear o el tinnitus de células ciliadas. El tinnitus coclear puede estar causado por fármacos tóxicos (por ejemplo, diuréticos del asa tales como furosemida, aminoglucósidos tales como gentamicina) o la exposición a sonidos fuertes (por ejemplo, trauma acústico, ruido crónico en el trabajo).

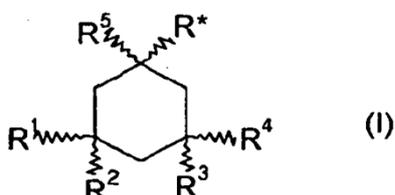
Como se usa en el presente documento, la expresión "tinnitus subagudo" incluye el tinnitus de una duración de tres (3) a doce (12) meses.

Como se usa en el presente documento, la expresión "pérdida de audición" (o "deterioro auditivo") es una pérdida total o parcial de la capacidad de detectar sonidos o de distinguir entre diferentes sonidos. La pérdida de audición se diagnostica clínicamente por un aumento del nivel de umbral de audición en un audiograma de tonos puros. El nivel de umbral de audición del oído izquierdo/derecho en decibelios (dB) se puede calcular como el promedio de los números reales en diferentes frecuencias en un audiograma de tonos puros, es decir, como el promedio de los niveles de umbral del nivel de audición en 0,25, 0,5, 1, 2 y 4 kHz. Hay diferentes grados de pérdida de audición. La pérdida de audición se define en el presente documento como "pérdida de audición leve" (o "deterioro auditivo leve") si el nivel de umbral de audición está dentro de 20-40 decibelios (dB). El tinnitus inducido por ruido asociado con pérdida de audición puede estar causado por afecciones agudas o crónicas. La exposición a largo plazo a ruido excesivo es la causa más común del tinnitus inducido por ruido asociado con pérdida de audición; sin embargo, dicho tinnitus asociado con pérdida de audición también puede estar causado por ruidos extremadamente fuertes. El tinnitus neurosensorial asociado con pérdida de audición se debe a la falta de sensibilidad del oído interno o al deterioro de la función en el sistema nervioso auditivo. El tinnitus neurosensorial asociado con pérdida de audición puede estar causado por anomalías en las células ciliadas del órgano de Corti en la cóclea.

Dentro de la presente solicitud, el término "sujeto" engloba mamíferos, incluyendo animales y seres humanos.

La expresión derivado de 1-amino-alquilciclohexano se usa en el presente documento para describir un compuesto que es un 1-amino-alquilciclohexano o un compuesto derivado de 1-amino-alquilciclohexano, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de 1-amino-alquilciclohexanos. Los presentes derivados de 1-amino-alquilciclohexano también se pueden describir como "derivados de 1-aminociclohexano."

Los derivados de 1-amino-alquilciclohexano de la presente invención se pueden representar por la fórmula general (I):



en la que R^* es $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$

en la que $n+m = 0, 1$ o 2

en la que de R^1 a R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} , en el que R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} o juntos representan alquileo inferior $-(CH_2)_x-$ en la que x es 2 a 5, inclusive, e isómeros ópticos, enantiómeros, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de los 1-amino-alquilciclohexanos usados de acuerdo con la presente invención incluyen:

1-amino-1,3,5-trimetilciclohexano,

1-amino-1(trans),3(trans),5-trimetilciclohexano,

1-amino-1(cis),3(cis),5-trimetilciclohexano,

1-amino-1,3,3,5-tetrametilciclohexano,

1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (neramexano),

1-amino-1,3,5,5-tetrametil-3-etilciclohexano,

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,
 1-amino-(1R,5S)trans-3-etil-1,5,5-trimetilciclohexano,
 1-amino-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano,
 5 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-pentametil-ciclohexano,
 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)pirrolidina,
 3,3,5,5-tetrametilciclohexilmetilamina,
 10 1-amino-1,3,3,5(trans)-tetrametilciclohexano (grupo amino axial),
 3-propil-1,3,5,5-tetrametilciclohexilamina semi-hidrato,
 1-amino-1,3,5,5-tetrametil-3-etilciclohexano,
 1-amino-1,3,5-trimetilciclohexano,
 1-amino-1,3-dimetil-3-propilciclohexano,
 15 1-amino-1,3(trans),5(trans)-trimetil-3(cis)-propilciclohexano,
 1-amino-1,3-dimetil-3-etilciclohexano,
 1-amino-1,3,3-trimetilciclohexano,
 cis-3-etil-1(trans)-3(trans)-5-trimetilciclohexamina,
 1-amino-1,3(trans)-dimetilciclohexano,
 20 1,3,3-trimetil-5,5-dipropilciclohexilamina,
 1-amino-1-metil-3(trans)-propilciclohexano,
 1-metil-3(cis)-propilciclohexilamina,
 1-amino-1-metil-3(trans)-etilciclohexano,
 1-amino-1,3,3-trimetil-5(cis)-etilciclohexano,
 25 1-amino-1,3,3-trimetil-5(trans)-etilciclohexano,
 cis-3-propil-1,5,5-trimetilciclohexilamina,
 trans-3-propil-1,5,5-trimetilciclohexilamina,
 N-etil-1,3,3,5,5-pentametilciclohexilamina,
 N-metil-1-amino-1,3,3,5,5 pentametilciclohexano,
 30 1-amino-1-metilciclohexano,
 N,N-dimetil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,
 2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etilamina,
 2-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)propil-2-amina,
 2-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)-etilamina semi-hidrato,
 35 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)-pirrolidina,
 1-amino-1,3(trans),5(trans)-trimetilciclohexano,
 1-amino-1,3(cis),5(cis)-trimetilciclohexano,

- 1-amino-(1R,5S)trans-5-etil-1,3,3-trimetilciclohexano,
 1-amino-(1S,5S)cis-5-etil-1,3,3-trimetilciclohexano,
 1-amino-1,5,5-trimetil-3(cis)-isopropil-ciclohexano,
 1-amino-1,5,5-trimetil-3(trans)-isopropil-ciclohexano,
 5 1-amino-1-metil-3(cis)-etil-ciclohexano,
 1-amino-1-metil-3(cis)-metil-ciclohexano,
 1-amino-5,5-dietil-1,3,3-trimetil-ciclohexano,
 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,
 1-amino-1,5,5-trimetil-3,3-dietilciclohexano,
 10 1-amino-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano,
 N-etil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,
 N-(1,3,5-trimetilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-[1,3(trans),5(trans)-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,
 N-[1,3(cis),5(cis)-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,
 15 N-(1,3,3,5-tetrametilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,5,5-tetrametil-3-etilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-(1,5,5-trimetil-3,3-dietilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,3-trimetil-cis-5-etilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 20 N-[(1S,5S)cis-5-etil-1,3,3-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,
 N-(1,3,3-trimetil-trans-5-etilciclohexil)pirrolidina o piperidina,
 N-[(1R,5S)trans-5-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,
 25 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)pirrolidina,
 e isómeros ópticos, diastereómeros, enantiómeros, hidratos, sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.
- Se divulgan derivados de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano, 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) en las patentes de EE. UU N.º 6.034.134 y 6.071.966. Los derivados de 1-amino-
 30 alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano) se pueden usar de acuerdo con la invención en forma de cualquiera de sus sales, solvatos, isómeros, conjugados y profármacos farmacéuticamente aceptables, cualquier referencia a derivados de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano) en la presente descripción debe entenderse como refiriéndose también a dichas sales, solvatos, isómeros conjugados y profármacos.
- Como se usa en el presente documento, la expresión fármacos antidepresivos o ansiolíticos (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (ANSE), inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina) (IRN), inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina o agonistas de la serotonina 1A) incluye: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, bupropión,
 35 desipramina, reboxetina, viloxazina, amirtazapine, milnaciprán, nefazodona, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, mirtazapina, atomoxetina, bupiriona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Como se usa en el presente documento, la expresión antagonista de la dopamina incluye trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
 40

Como se usa en el presente documento, la expresión ligando alfa2delta incluye gabapentina, pregabalina, fenibut, PF-2393296 y PF-293765 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión antagonista de NK1 incluye aprepitant, fosaprepitant, vestipitant, casopitant, AV-608, dilopetina y LY-686017 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido, tales como las preparadas con los ácidos 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, ciclohexano-sulfámico, salicílico, p-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico y 2-acetoxibenzoico. Todas estas sales (u otras sales similares) se pueden preparar por medios convencionales. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que no sea tóxica y no interfiera sustancialmente con la actividad farmacológica deseada.

- 15 El término "análogo" o "derivado" se usa en el presente documento en el sentido farmacéutico convencional, para referirse a una molécula que se asemeja estructuralmente a una molécula de referencia (tal como neramexano), pero que se ha modificado de forma dirigida y controlada para reemplazar uno o más sustituyentes específicos de la molécula referente con un sustituyente alternativo, generando así una molécula que es estructuralmente similar a la molécula de referencia. La síntesis y selección de análogos (por ejemplo, usando análisis estructural y/o bioquímico), para identificar versiones ligeramente modificadas de un compuesto conocido que pueden tener rasgos mejorados o sesgados (por ejemplo, mayor potencia y/o selectividad en un tipo de receptor diana específico, mayor capacidad de penetrar las barreras hematoencefálicas de los mamíferos, menos efectos secundarios, etc.) es una estrategia de
20 diseño de fármacos bien conocida en la química farmacéutica.

El término "tratar" se usa en el presente documento para indicar mitigación o alivio de al menos un síntoma de una enfermedad en un sujeto. Dentro del sentido de la presente invención, el término "tratar" indica también detener, retrasar el inicio (es decir, el período anterior a la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollo o empeoramiento de una enfermedad.

- 25 La expresión "terapéuticamente eficaz", aplicada a dosis o cantidad, se refiere a esa cantidad de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para dar como resultado una actividad deseada tras su administración a un mamífero en necesidad del mismo.

- 30 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en relación con las composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de dichas composiciones que son fisiológicamente tolerables y típicamente no producen reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Típicamente, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la farmacopea de EE. UU. u otra farmacopea generalmente admitida para su uso en mamíferos y, más en particular, en seres humanos.

- 35 El término "vehículo", aplicado a composiciones farmacéuticas de la invención, se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto activo (por ejemplo, neramexano). Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, soluciones salinas, soluciones acuosas de dextrosa, soluciones acuosas de glicerol y aceites, incluyendo los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por A.R. Gennaro, 20ª edición.

- 40 El término "aproximadamente" significa generalmente dentro del 20%, de forma alternativa dentro del 10%, incluyendo dentro del 5% de un valor o intervalo dado. De forma alternativa, especialmente en los sistemas biológicos, el término "aproximadamente" significa dentro de aproximadamente un log (es decir, un orden de magnitud), incluyendo dentro de un factor de dos de un valor dado.

- 45 En conjunción con los procedimientos de la presente invención, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano). Las composiciones de la invención pueden comprender, además, un vehículo o excipiente (todo farmacéuticamente aceptable). Las composiciones se pueden formular para administración una vez al día, administración dos veces al día o administración tres veces al día.

- 50 El principio activo (neramexano, tal como mesilato de neramexano) o la composición de la presente invención se puede usar para el tratamiento de al menos uno de los trastornos mencionados, en el que el medicamento está adaptado a o está debidamente preparado para una administración específica como se divulga en el presente documento (por ejemplo, para administración una vez al día, dos veces al día o tres veces al día). Para este propósito, el prospecto del envase y/o la información del paciente contiene la información correspondiente.

- 55 El principio activo (neramexano, tal como mesilato de neramexano) o la composición de la presente invención se puede usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de al menos uno de los trastornos mencionados, en el que el medicamento está adaptado a o está debidamente preparado para una administración específica como se divulga en el presente documento (por ejemplo, para administración una vez al día, dos veces al

día o tres veces al día). Para este propósito, el prospecto del envase y/o la información del paciente contiene la información correspondiente.

De acuerdo con la presente invención, la forma farmacéutica del derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano) puede ser una formulación sólida, semi-sólida o líquida de acuerdo con lo siguiente.

- 5 Los derivados de 1-amino-alkilciclohexano de la presente invención (por ejemplo, neramexano) se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral o por vía mucosa (por ejemplo, bucal, por inhalación o rectal) en formulaciones de unidad de dosificación que contienen vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables convencionales. En otro modo de realización para la administración a sujetos pediátricos, el derivado 1-amino-alkilciclohexano se puede formular como un líquido con sabor (por ejemplo, sabor a menta). Los derivados de 1-amino-alkilciclohexano de la presente invención se pueden administrar por vía oral en forma de una cápsula, un comprimido o similares, o como una formulación semi-sólida o líquida (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a edición, por A.R. Gennaro).

- 15 Para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, los derivados de 1-amino-alkilciclohexano de la presente invención (por ejemplo, neramexano) se pueden combinar con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (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 y similares); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio), agentes colorantes y aromatizantes, gelatina, edulcorantes, gomas naturales y sintéticas (tales como goma arábiga, tragacanto o alginatos), sales tamponantes, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares.

- 25 Los comprimidos se pueden recubrir con una solución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio y similares. De forma alternativa, los comprimidos se pueden recubrir con un polímero que se disuelve en un disolvente orgánico fácilmente volátil o mezcla de disolventes orgánicos. En modos de realización específicos, el neramexano se formula en comprimidos de liberación inmediata (IR) o de liberación modificada (MR). Las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata permiten la liberación de la mayor parte o todo el principio activo durante un corto período de tiempo, tal como 60 minutos o menos, y hacen posible la rápida absorción del fármaco (se divulgan formulaciones de liberación inmediata de 1-amino-alkilciclohexanos tales como neramexano en las solicitudes publicadas de EE.UU. N.º 2006/0002999 y 2006/0198884). Las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada permiten la liberación sostenida del principio activo durante un período prolongado en un esfuerzo por mantener los niveles plasmáticos terapéuticamente eficaces durante intervalos de tiempo prolongados de manera similar y/o para modificar otras propiedades farmacocinéticas del principio activo (se divulgan formulaciones de liberación modificada de neramexano en la solicitud publicada de EE. UU. N.º 2007/0141148). Por ejemplo, el mesilato de neramexano se puede formular en una forma farmacéutica de liberación modificada (incluyendo comprimidos de liberación modificada) para proporcionar una dosis de 50 mg de mesilato de neramexano.

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

- 45 Los derivados de 1-amino-alkilciclohexano de la presente invención (por ejemplo, neramexano) también se pueden introducir en microesferas o microcápsulas, por ejemplo, fabricadas a partir de ácido poliglicólico/ácido láctico (PGLA) (véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. N.º 5.814.344; 5.100.669 y 4.849.222; las publicaciones PCT N.º WO 95/11010 y WO 93/07861). Se pueden usar polímeros biocompatibles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, incluyendo, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poli(épsilon caprolactona), ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

- 55 También se puede usar la formulación de los derivados de 1-amino-alkilciclohexano de la presente invención en una forma semi-sólida o líquida. El derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano) puede constituir entre un 0,1 y un 99 % en peso de la formulación, más específicamente entre un 0,5 y un 20 % en peso para formulaciones destinadas a inyección y entre un 0,2 y un 50 % en peso para formulaciones adecuadas para administración oral.

En un modo de realización de la invención, se administra el derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano) en una formulación de liberación modificada. Las formas farmacéuticas de liberación modificada proporcionan un medio para mejorar el cumplimiento por parte del paciente y para asegurar un tratamiento eficaz y seguro reduciendo la incidencia de las reacciones adversas a los fármacos. En comparación 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 plasmática de un fármaco en todo el intervalo de dosificación, eliminando o reduciendo así los picos agudos.

5 Una forma farmacéutica de liberación modificada puede comprender un núcleo recubierto con o que contiene un fármaco. El núcleo mismo se recubre entonces con un polímero de modificación de la liberación dentro del que se dispersa el fármaco. El polímero de modificación de la liberación se disgrega gradualmente, liberando el fármaco en el tiempo. Por tanto, la capa más externa de la composición ralentiza de forma eficaz y, por lo tanto, regula la difusión del fármaco a través de la capa de recubrimiento cuando la composición se expone a un ambiente acuoso, es decir, el tubo gastrointestinal. La tasa neta de difusión del fármaco depende principalmente de la capacidad del fluido gástrico de penetrar en la capa o la matriz de recubrimiento y de la solubilidad del propio fármaco.

10 En otro modo de realización de la invención, el derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano) se formula en una formulación oral líquida. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para conferir la liberación controlada o pospuesta del compuesto activo. Se describen formulaciones líquidas orales de 1-amino-alkilciclohexanos, tal como neramexano, en la solicitud internacional PCT N.º PCT/US2004/037026.

15 Para administración oral en forma líquida, los derivados de 1-amino-alkilciclohexano de la presente invención (por ejemplo, neramexano) se pueden combinar con vehículos inertes no tóxicos farmacéuticamente aceptables (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 almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico) y similares. 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 de aproximadamente un 0,2 % hasta aproximadamente un 20 % en peso de neramexano, siendo el equilibrio azúcar y mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, dichas formulaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes, sacarina y carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes.

20 En otro modo de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano) se administra en una solución oral que contiene un conservante, un edulcorante, un solubilizante y un disolvente. La solución oral puede incluir uno o más tampones, aromatizantes o excipientes adicionales. En un modo de realización adicional, se añade menta u otro aromatizante a la formulación líquida oral del derivado neramexano.

25 Para administración por inhalación, los derivados de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano) de la presente invención se pueden suministrar convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador, que contiene una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

30 Se pueden preparar soluciones para aplicaciones parenterales por inyección en una solución acuosa de una sal soluble en agua farmacéuticamente aceptable de las sustancias activas, por ejemplo, en una concentración de aproximadamente un 0,5 % hasta aproximadamente un 10 % en peso. Estas soluciones pueden contener también agentes estabilizantes y/o agentes tamponantes y se pueden proporcionar convenientemente en ampollas de diversas unidades de dosificación.

35 Las formulaciones de la invención se pueden suministrar por vía parenteral, es decir, por administración intravenosa (i.v.), intracerebroventricular (i.c.v.), subcutánea (s.c.), intraperitoneal (i.p.), intramuscular (i.m.), subdérmica (s.d.) o intradérmica (i.d.), por inyección directa, a través de, por ejemplo, inyección intravenosa rápida o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. De forma alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.

40 La invención proporciona también un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que contienen un derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano) y, opcionalmente, más de los ingredientes de la formulación. En un modo de realización específico, se proporciona neramexano como una solución oral (2 mg/ml) para su administración con el uso de una jeringa con capacidad de 2 cucharas de té (dosificación KORC®). Cada jeringa oral tiene marcas de sombreado azul para la medición, representando las líneas en el lado derecho de la jeringa (la punta hacia abajo) unidades de cucharadita, y representando las de la izquierda unidades en ml.

La cantidad terapéuticamente eficaz óptima se puede determinar experimentalmente, teniendo en consideración el modo exacto de administración, en el que se administra el fármaco, la indicación hacia la que está dirigida la administración, el sujeto implicado (por ejemplo, peso corporal, salud, edad, género, etc.), y la preferencia y experiencia del médico o veterinario a cargo.

- 5 Las unidades de dosificación para aplicación rectal pueden ser soluciones o suspensiones o se pueden preparar en forma de supositorios o enemas de retención que comprenden neramexano en una mezcla con una base grasa neutra, o cápsulas rectales de gelatina que comprenden las sustancias activas en mezcla con aceite vegetal o aceite de parafina.

10 La eficacia terapéutica y la toxicidad de las composiciones de la invención se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en animales experimentales, por ejemplo, determinando la DL50 (dosis letal para el 50 % de la población) y la DE50 (dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La proporción de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la proporción DL50/DE50. Son preferentes las composiciones que muestran índices terapéuticos grandes.

15 Las dosis diarias adecuadas de los compuestos activos de la invención en el tratamiento terapéutico de seres humanos son de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal en la administración peroral y de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal en la administración parenteral. Por ejemplo, para adultos, las dosis diarias adecuadas de neramexano (por ejemplo, mesilato de neramexano) están dentro del intervalo de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 150 mg por día, tal como de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 75 mg o de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 50 mg, tal como de 25 mg, 37,5 mg o 50 mg por día. Por ejemplo, la dosis diaria se puede ajustar al peso corporal, tal como 50 mg/día hasta 90 kg de peso corporal o 75 mg/día para pacientes con un peso corporal \geq 90 kg. También es adecuada una cantidad equimolar de otra sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo, tal como clorhidrato de neramexano. Para sujetos pediátricos de 4-14 años de edad, el neramexano (por ejemplo, mesilato de neramexano) se puede administrar como una forma farmacéutica oral líquida, a aproximadamente 0,5 mg/día, hasta una dosis máxima de 10 mg/día.

20 Las dosis diarias indicadas en el presente documento se pueden administrar, por ejemplo, como una o dos unidades de dosificación una, dos o tres veces al día. Las dosis adecuadas por unidad de dosificación pueden ser, por tanto, la dosis diaria dividida (por ejemplo, a partes iguales) entre el número de unidades de dosificación administradas por día y, por tanto, típicamente serán aproximadamente iguales a la dosis diaria o a la mitad, un tercio, un cuarto o un sexto de la misma. Las dosificaciones por unidad de dosificación se pueden calcular, por tanto, a partir de cada dosificación diaria indicada en el presente documento. Una dosis diaria de 5 mg, por ejemplo, se puede ver como la que proporciona una dosis por unidad de dosificación de, por ejemplo, aproximadamente 5 mg, 2,5 mg, 1,67 mg, 1,25 mg y 0,83 mg, dependiendo del régimen de dosificación elegido. En consecuencia, una dosis de 150 mg por día se corresponde a dosificaciones por unidad de dosificación de, por ejemplo, aproximadamente 150 mg, 75 mg, 50 mg, 37,5 mg y 25 mg para los regímenes de dosificación correspondientes.

30 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 a cargo considere que ya no es necesaria administración adicional.

40 Los derivados de 1-amino-alquilciclohexano de la presente invención (por ejemplo, neramexano) se pueden administrar como monoterapia o en combinación con otro agente prescrito para el tratamiento del tinnitus.

45 El término "combinación", aplicado a los ingredientes activos, se usa en el presente documento para definir una sola composición farmacéutica (formulación) que comprende dos agentes activos (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, tal como neramexano, y otro agente prescrito para el tratamiento del tinnitus) o dos composiciones farmacéuticas separadas, comprendiendo cada una un agente activo (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, tal como neramexano, u otro agente prescrito para el tratamiento del tinnitus), para administrarse conjuntamente.

50 Dentro del significado de la presente invención, la expresión "administración conjunta" se usa para referirse a la administración de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, tal como neramexano, y un segundo agente activo (por ejemplo, otro agente prescrito para el tratamiento del tinnitus coclear) simultáneamente en una composición, o simultáneamente en diferentes composiciones, o secuencialmente. Para que la administración secuencial se considere "conjunta", sin embargo, el derivado de 1-amino-alquilciclohexano, tal como neramexano, y el segundo agente activo se deben administrar separados por un intervalo de tiempo que aún permita el efecto beneficioso resultante para el tratamiento del tinnitus coclear en un mamífero.

55 EJEMPLOS DE FORMULACIONES REPRESENTATIVAS

Con la ayuda de los disolventes, agentes auxiliares y vehículos usados comúnmente, los ingredientes activos se pueden procesar en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, soluciones de goteo, supositorios, preparaciones para inyección e infusión y similares, y se pueden aplicar terapéuticamente por vía oral, rectal,

parenteral y vías adicionales. Los comprimidos adecuados para administración oral se pueden preparar por técnicas convencionales de formación de comprimidos. El siguiente ejemplo se proporciona sólo a modo de ilustración y no debe interpretarse como limitante.

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

- 5 Las siguientes tablas proporcionan la composición de comprimidos de liberación inmediata de neramexano en dosificaciones de 12,5, 25,0, 37,5 y 50,0 mg, que incluyen componentes activos, agentes de recubrimiento y otros excipientes.

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

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

10

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

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

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

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

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

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

5 El siguiente el siguiente ejemplo ilustra la invención sin limitar su alcance.

EJEMPLO 1: Ensayo piloto doble ciego controlado por placebo de neramexano para el tratamiento del tinnitus

10 El objetivo de este proyecto piloto fue llevar a cabo un ensayo clínico para evaluar la eficacia de neramexano como un tratamiento para el tinnitus. El objetivo principal de este estudio fue comparar la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad del mesilato de neramexano en tres dosificaciones diferentes (25, 50 o 75 mg/d) con placebo en sujetos con tinnitus subjetivo de al menos gravedad moderada.

Diseño del estudio

15 En un estudio doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos, se evaluó la eficacia del neramexano en sujetos que padecen tinnitus de al menos gravedad moderada. Aproximadamente 100 pacientes, que cumplían los criterios particulares de inclusión y no cumplían ninguno de los criterios particulares de exclusión, se asignaron al azar a cada uno de los cuatro grupos de tratamiento doble ciego (mesilato de neramexano 25, 50, 75 mg/día o placebo), generando aproximadamente 400 pacientes en total.

El período de tratamiento doble ciego de 16 semanas consistió en un período de 4 semanas de ajuste ascendente de la dosis y un período de tratamiento de dosis fija de 12 semanas en dosificación b.i.d. de mantenimiento sin cambios. En caso de mala tolerabilidad, sin embargo, el investigador podría considerar una reducción de la dosis de 25 mg/día (o placebo, respectivamente). Después de la fase de tratamiento, hubo un período de seguimiento de 4 semanas sin tratamiento activo y restricciones concomitantes del tratamiento. En total, este estudio incluyó siete visitas de estudio: selección, valores de referencia, y al final de las semanas 4, 8, 12, 16 y 20.

Las visitas programadas para la evaluación de cada paciente fueron las siguientes:

10 Visita 1 (selección): Después de firmar el formulario de consentimiento, el sujeto se sometió a una exploración física y a pruebas de laboratorio clínico. La elegibilidad del paciente para el estudio se evaluó a través de una verificación de los criterios de inclusión/exclusión. Se realizó una entrevista inicial sobre el tinnitus. El sujeto también completó un Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen (TBF-12) (es decir, una versión alemana modificada y validada de 12 ítems (Greimel KV et al., Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen (TBF-12). Manual. Frankfurt am Mein: Swets y Zeitlinger BV; 2000) del del Tinnitus Handicap Inventory o THI de 25 ítems (Newman CW, et al. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122 (2): 143-148; Newman CW, et al.

15 Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome. J Am Acad Audiol 1998; 9(2): 153-160), un cuestionario de escala de ansiedad y depresión hospitalaria, subescala de depresión (HADS-D) y un cuestionario de hiperacusia (Geräuschüberempfindlichkeit-Fragenbogen (GÜP)) (si fuera aplicable).

20 Visita 2 (valores de referencia): Al sujeto se le preguntó sobre los eventos adversos y los cambios en la medicación/enfermedades concomitantes, dichos eventos/cambios se documentaron. El sujeto se evaluó para la elegibilidad en el estudio basado en una recapitulación de los criterios de inclusión/exclusión. Los procedimientos del ensayo, así como las medicaciones concomitantes permitidas y prohibidas se revisaron con el sujeto. Se realizó una entrevista inicial sobre el tinnitus. El sujeto también completó un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si fuera aplicable). El sujeto se incluyó en el estudio y se dispensó la medicación del estudio (placebo o neramexano) como se describe a continuación.

25 Visita 3 (semana 4): Esta visita se produjo al final de la secuencia de 4 semanas de ajuste ascendente de la dosis. Al sujeto se le preguntó sobre los eventos adversos y los cambios en la medicación/enfermedades concomitantes, dichos eventos/cambios se documentaron. Se realizó una entrevista de seguimiento sobre el tinnitus. El sujeto también completó un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si fuera aplicable). Se evaluó el cumplimiento de la medicación, y se dispensó la medicación para las próximas 4 semanas como se describe a continuación.

35 Visita 4 (semana 8): Esta visita se produjo al final del primer periodo de tratamiento doble ciego de dosis fija de 4 semanas. Al sujeto se le preguntó sobre los eventos adversos y los cambios en la medicación/enfermedades concomitantes, dichos cambios se documentaron. Se recogieron muestras de sangre para determinar la concentración previa a la dosis de neramexano. Se realizó una entrevista de seguimiento sobre el tinnitus. El sujeto también completó un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si fuera aplicable). Se evaluó el cumplimiento de la medicación fue evaluado y se dispensó la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe a continuación.

40 Visita 5 (semana 12): Esta visita se produjo al final del segundo periodo de tratamiento doble ciego de dosis fija de 4 semanas. Al sujeto se le preguntó sobre los eventos adversos y los cambios en la medicación/enfermedades concomitantes, dichos cambios se documentaron. Se realizó una entrevista de seguimiento sobre el tinnitus. El sujeto también completó un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜP (si fuera aplicable). Se evaluó el cumplimiento de la medicación fue evaluado y se dispensó la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe a continuación.

45 Visita 6 (semana 16, final del tratamiento): Esta visita se produjo al final del periodo de tratamiento doble ciego de dosis fija de 12 semanas. Al sujeto se le preguntó sobre los eventos adversos y los cambios en la medicación/enfermedades concomitantes, dichos cambios se documentaron. Se realizó una evaluación de laboratorio clínico. Se realizó una entrevista de seguimiento sobre el tinnitus, y el sujeto completó un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si fuera aplicable). También se realizó una audiometría de tonos puros (conducción de aire).

50 Visita 7 (semana 20): Esta visita se produjo al final del período de seguimiento de 4 semanas después de la última dosis de la medicación del estudio. Se realizó con el sujeto una recapitulación de las medicaciones concomitantes, así como de la aparición de eventos adversos desde la última visita. Se realizó una entrevista de seguimiento sobre el tinnitus, y el sujeto completó un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si fuera aplicable).

Administración de neramexano

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

La medicación se suministró en cajas de blísters que se dispensaron desde la visita 2 hasta la visita 5. Cada caja de blísters contenía 4 láminas blíster para 4 semanas de tratamiento y 1 lámina blíster como reserva. Las láminas blíster se identificaron por semanas de tratamiento. La medicación diaria dentro de las láminas blíster se identificaron por día. La medicación del estudio para cada día de estudio consistía en 4 comprimidos separados. Una lámina blíster contenía de 32 comprimidos (7 x 4 comprimidos, 4 comprimidos por día, y una reserva de 4 comprimidos para un día). Un envase de medicación por paciente consistía en 5 cajas. La caja 2 se le añadió como medicación de reserva para la caja 1 (período de ajuste ascendente de la dosis) y era sólo para dispensarse si el sujeto perdía una lámina blíster de la caja 1 o la caja entera.

La medicación del estudio se dispensó en la visita 2 (valores de referencia, día 0). Cada paciente recibió una caja de blísters que contenía 5 láminas blíster (incluyendo un blíster de reserva) de la medicación del estudio doble ciego (es decir, 32 comprimidos). Se solicitó a los sujetos que tomaran 2 comprimidos dos veces al día (4 comprimidos/día), comenzando el día después de la dispensación de la medicación del estudio, hasta que regresaran para su próxima visita de estudio (visita 3). Para aquellos sujetos asignados a recibir medicación activa, se incorporaron algunos comprimidos de placebo en el régimen de dosificación para asegurar el enmascaramiento durante el período de ajuste ascendente de la dosis. La dosis de mantenimiento fija diana de 25, 50, o 75 mg/día se administró a partir de la quinta semana de tratamiento doble ciego y se continuó durante todo el estudio. En cada una de las visitas posteriores (visitas 3, 4 y 5, correspondientes al final de las semanas 4, 8 y 12) los pacientes recibieron otra caja de blísters que contenía 5 láminas blíster para los intervalos de 4 semanas, con medicación doble ciego para el período de intermedio de tratamiento hasta la próxima visita de estudio. El calendario de dosificación se muestra en la Tabla 5.

A lo largo del periodo de tratamiento doble ciego, los pacientes debían seguir tomando 2 x 2 comprimidos de medicación diaria a un intervalo constante de 12 horas. En caso de que el paciente ya hubiese tomado la dosis de la mañana de la medicación del estudio en el día de las visitas 4 y 6 (semana 8 y semana 16), no se debían tomar las muestras de sangre programadas. El investigador tuvo que volver a dispensar una cantidad suficiente de la medicación del estudio. El paciente debe seguir tomando 2 x 2 comprimidos a un intervalo constante de 12 horas y tuvo que regresar para la muestra de sangre de neramexano previa a la dosis dentro de la ventana de tiempo de las visitas 4 y 6.

Tabla 5 - Administración de mesilato de neramexano

Grupo de tratamiento	periodo de 4 semanas doble ciego de ajuste ascendente de la dosis				periodo de 12 semanas doble ciego de dosis fija	seguimiento de 4-semanas
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semanas 5-16	Semanas 17-20
Dosis alta	12,5/0	12,5/12,5	25/12,5	25/25	37,5/37,5 (75 mg/día)	-
Dosis media	12,5/0	12,5/0	12,5/12,5	25/12,5	25/25 (50 mg/día)	-
Dosis baja	12,5/0	12,5/0	12,5/0	12,5/0	12,5/12,5 (25 mg/día)	-
Placebo	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	-

(xx/xx) se refiere a la dosis de la mañana/tarde en mg, respectivamente

En caso de mala tolerabilidad, el investigador podría considerar una reducción de la dosis de 25 mg/día omitiendo el comprimido más grande en la mañana, lo que constituía una reducción de la dosis eficaz sólo en los grupos de mesilato de neramexano de 75 mg/día y 50 mg/día. Después de la omisión del comprimido más grande (25 mg o placebo, respectivamente) de la dosis de la mañana, estos pacientes podrían entonces continuar el curso del estudio según lo previsto, recibiendo un solo comprimido más pequeño que 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 debía mantenerse estable hasta el final del estudio.

Se solicitó a los sujetos que tomaran la medicación del estudio siempre a un punto en el tiempo individualmente conveniente pero estable a lo largo del curso del estudio y a un intervalo de dosificación constante de 12 horas siempre que fuese posible (por ejemplo, 06:00 h y 18:00 h, u 8:00 h y 20:00 h). En cada visita del estudio, el investigador preguntó sobre los puntos en el tiempo de la ingesta de la medicación del estudio del día anterior. Al final de la semana 4, 8, 12 y 16 (o a la terminación anticipada), los pacientes volvieron al lugar de estudio llevando con ellos sus cajas de blísters que contenían 5 láminas blíster para una evaluación del cumplimiento de la medicación.

Eficacia

45 Resultado principal

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

Resultados secundarios

- La puntuación total TBF-12 (valores y cambio absoluto desde el valor de referencia) en todas las visitas posteriores a los valores de referencia, excepto la visita del criterio de valoración.
- Cambio en la puntuación total TBF-12 desde la semana 16 hasta la semana 20 (valores y cambios absolutos).
- 5 - Puntuaciones factoriales TBF-12 (valores y cambio absoluto desde el valor de referencia, incluyendo el cambio desde la semana 16 hasta la semana 20) en todas las visitas posteriores a los valores de referencia.
- Cuestionario de hiperacusia GÜF ("Geräuschüberempfindlichkeits-Fragebogen"), los valores y el cambio absoluto desde el valor de referencia, incluyendo el cambio desde la semana 16 hasta la semana 20, las puntuaciones totales y factoriales en todas las visitas posteriores al valor de referencia si estaba presente la hiperacusia.
- 10 - Impresión clínica global del cambio: el ítem 27 de la entrevista de seguimiento sobre el tinnitus se resumió después de la dicotomización de las respuestas en cualquier mejora (valores 1, 2, 3) respecto a ninguna mejora (valores 4, 5, 6, 7) y en mejoras notables (valores 1, 2) respecto a ninguna mejora notable (valores 3, 4, 5, 6, 7).
- Puntuación total de HADS-D, así como las puntuaciones de la subescala de depresión y ansiedad (valores y cambio absoluto desde el valor de referencia, también el cambio desde la semana 16 hasta la semana 20) en todas las visitas posteriores a los valores de referencia.
- 15 - Los valores de la entrevista sobre el tinnitus (inicial y de seguimiento) en todas las visitas posteriores a los valores de referencia; cambio absoluto desde el valor de referencia y el cambio desde la semana 16 hasta la semana 20 para los ítems 8, 9, 10, 19, 20, 21, 24, 25 y 26 de la entrevista de seguimiento.

Análisis de los datos

- 20 Todos los análisis de eficacia se realizaron en la población ITT usando la estrategia de última observación llevada a cabo (LOCF). Para los propósitos de sensibilidad, se realizó adicionalmente un análisis del conjunto según el protocolo y de casos observados. Todas las pruebas estadísticas usadas para someter a prueba los criterios de eficacia principales (prueba de confirmación) y los criterios de eficacia secundarios (exploratorios), y todas las demás pruebas estadísticas usadas para los análisis exploratorios fueron pruebas de hipótesis bilaterales realizadas a un nivel de importancia del 5%. Para todas las variables se calcularon estadísticas descriptivas estándar.
- 25 El cambio desde el valor de referencia (visita 2) hasta la semana 16 en la puntuación total TBF-12 se analizó mediante un modelo ANCOVA de dos factores con el grupo de tratamiento y los centros de estudio como factores y la puntuación total TBF-12 del valor de referencia como covariable.
- 30 Para los parámetros de eficacia secundaria, se realizó la comparación entre neramexano y placebo, en su caso, mediante la visita usando un ANCOVA de dos factores con el grupo de tratamiento y el centro de estudio como factores y el correspondiente valor de referencia del parámetro de eficacia como covariable.
- 35 Este estudio clínico ha demostrado resultados prometedores en términos de eficacia y seguridad. Por otra parte, los análisis de subgrupos indicaron que los sujetos que se clasificaron por los respectivos investigadores como que padecen tinnitus coclear (es decir, tinnitus en la región de frecuencia de pérdida de audición neurosensorial del paciente y un nivel de sensación de tinnitus entre 3 y 12 dB) respondieron bien al tratamiento con neramexano. La figura 1 muestra el cambio en la puntuación TBF-12 al final del tratamiento para el grupo de dosis de 50 mg en comparación con el placebo. En el mismo ensayo, los pacientes que se trataron dentro de los tres (3) a ocho (8) meses siguientes al inicio del tinnitus (Tabla 6) y los pacientes con pérdida de audición leve (Tabla 7) mostraron una mejor respuesta (efecto en el tratamiento del tinnitus) al neramexano en comparación con la población total del estudio (Tabla 8). Especialmente en el grupo de dosis de 50 mg, la mejora (en comparación con el tratamiento con placebo) en pacientes cuyo inicio del tinnitus fue de tres a ocho meses antes del tratamiento o que mostraron una pérdida de audición leve, fue notablemente superior (diferencia de -1,9 puntos en cada grupo) y alcanzó importancia estadística en los análisis post-hoc ($p = 0,019$ y $0,024$), mientras que la diferencia con el placebo en la población total del estudio fue sólo de 0,8 puntos y no logró alcanzar importancia estadística ($p = 0,098$).
- 40 En los pacientes que presentaban, en los valores de referencia, síntomas clínicos de ansiedad o depresión, según lo indicado por una puntuación total de 10 o más medida en la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS), el tratamiento con una dosis diaria de 50 o 75 mg de monoterapia de neramexano produjo un beneficio más débil en comparación con dicho tratamiento en pacientes con una puntuación inferior a 10 a el valor inicial (Tabla 9). Dado que la ansiedad y la depresión son problemas médicos comunes en los pacientes de tinnitus (Reynolds et al., Clin. Otolaryngol., 2004, 29, 628-634), una combinación de fármacos antidepresivos y ansiolíticos con neramexano puede ofrecer beneficios adicionales para el tratamiento de este subgrupo de pacientes con tinnitus.
- 45
- 50

Tabla 6

Sujetos con una duración de tinnitus de 3 a <8 meses

Cambio en la puntuación total TBF-12 (intervalo 0-24) desde el valor de referencia hasta la semana 16 (ITT-LOCF)

	n	Valor de referencia	Semana 16			Semana 16 Neramexano - placebo		Valor p ¹
		Media ± DE	Media real ± DE	Media de cambio ± DE	MediaCM de cambio	Dif. de mediaCM ± EE	95 % IC	
ITT-LOCF								
Placebo	50	14,1 ± 3,4	11,8 ± 4,6	-2,3 ± 3,3	-2,2	n.a.	n.a.	n.a.
25 mg/día de neramexano	45	14,9 ± 3,8	12,3 ± 4,9	-2,5 ± 3,0	-2,2	0,0 ± 0,8	[-1,6, 1,5]	0,983
50 mg/día de neramexano	45	14,2 ± 3,4	10,6 ± 5,1	-4,2 ± 3,9	-4,0	-1,9 ± 0,8	[-3,4, -6,3]	0,019
75 mg/día de neramexano	41	14,0 ± 3,3	10,6 ± 5,0	-3,4 ± 4,0	-3,3	-1,1 ± 0,8	[-3,4, 0,5]	0,173

5 1 Los valores p se derivan de un modelo ANCOVA que incluye el valor de referencia como covariable y el tratamiento, así como el centro de agrupamiento como factores.

IC = intervalo de confianza, Dif. = diferencia, ITT = intención de tratar, LOCF = última observación llevada a cabo,

mediaCM= media cuadrática mínima (media ajustada por covariables), n = número de pacientes con datos, n.a. = no aplicable,

10 DE = desviación estándar, EE = error estándar

Tabla 7

Sujetos con pérdida de audición leve

Cambio en la puntuación total TBF-12 (intervalo 0-24) desde el valor de referencia hasta la semana 16 (ITT-LOCF)

	n	Valor de referencia	Semana 16			Semana 16 Neramexano - placebo		Valor p ¹
		Media ± DE	Media real ± DE	Media de cambio ± DE	MediaCM de cambio	Dif. de mediaCM ± EE	95 % IC	
ITT-LOCF								
Placebo	42	14,8 ± 3,9	12,8 ± 5,2	-2,0 ± 4,3	-2,2	n.a.	n.a.	n.a.
25 mg/día de neramexano	33	14,6 ± 4,2	13,1 ± 5,8	-1,5 ± 3,4	-1,3	0,7 ± 0,9	[-1,2, 2,5]	0,474
50 mg/día de neramexano	43	15,3 ± 3,5	11,5 ± 5,2	-3,8 ± 3,9	-3,9	-1,9 ± 0,8	[-3,6, -0,3]	0,024
75 mg/día de neramexano	30	13,9 ± 3,1	12,0 ± 4,6	-1,9 ± 3,2	-1,8	-0,2 ± 0,9	[-1,6, 2,1]	0,797

15 1 Los valores p se derivan de un modelo ANCOVA que incluye el valor de referencia como covariable y el tratamiento, así como el centro de agrupamiento como factores.

IC = intervalo de confianza, Dif. = diferencia, ITT = intención de tratar, LOCF = última observación llevada a cabo,

mediaCM= media cuadrática mínima (media ajustada por covariables), n = número de pacientes con datos, n.a. = no aplicable,

20 DE = desviación estándar, EE = error estándar

Tabla 8

Población total del estudio

Cambio en la puntuación total TBF-12 desde el valor de referencia hasta la semana 16 (ITT-LOCF)

	n	Valor de referencia	Semana 16			Semana 16 Neramexano - placebo		
		Media \pm DE	Media real \pm DE	Media de cambio \pm DE	MediaCM de cambio	Dif. de mediaCM \pm EE	95 % IC	Valor p ¹
ITT-LOCF								
Placebo	111	14,4 \pm 3,9	12,0 \pm 4,9	-2,4 \pm 3,6	-2,3	n.a.	n.a.	n.a.
25 mg/día de neramexano	106	14,4 \pm 4,2	12,4 \pm 5,3	-2,0 \pm 3,4	-1,8	0,5 \pm 0,5	[-0,5, 1,5]	0,359
50 mg/día de neramexano	106	14,5 \pm 3,3	11,2 \pm 5,1	-3,2 \pm 4,1	-3,1	-0,8 \pm 0,5	[-1,8, -0,2]	0,098
75 mg/día de neramexano	99	13,9 \pm 3,7	11,0 \pm 5,1	-2,9 \pm 3,9	-2,8	-0,5 \pm 0,5	[-1,6, 0,5]	0,289

5 1 Los valores p se derivan de un modelo ANCOVA que incluye el valor de referencia como covariable y el tratamiento, así como el centro de agrupamiento como factores.

IC = intervalo de confianza, Dif. = diferencia, ITT = intención de tratar, LOCF = última observación llevada a cabo, mediaCM = media cuadrática mínima (media ajustada por covariables), n = número de pacientes con datos, n.a. = no aplicable, DE = desviación estándar, EE = error estándar

Tabla 9

10 Cambio en la puntuación total TBF-12 desde el valor de referencia hasta la semana 16 - estratificado por subescalas HADS-D agrupadas en el momento de los valores de referencia (ITT-LOCF)

	25 mg/d de neramexano (N = 106)			50 mg/día de neramexano (N = 106)			75 mg/día de neramexano (N = 99)		
	n	MediaCM	Valor p	n	MediaCM	Valor p	n	MediaCM	Valor p
Subescala de depresión									
0-7	69	-0,3	0,634	76	-1,3	0,039	69	-0,9	0,153
8-10	22	0,6	0,600	18	-1,1	0,353	18	0,0	0,984
>10	15	3,9	0,043*	12	3,3	0,155	12	0,4	0,847
Subescala de ansiedad									
0-7	47	0,2	0,835	55	-0,5	0,472	51	0,1	0,892
8-10	30	-2,3	0,022	24	-2,9	0,008	30	-3,1	0,003
>10	29	2,3	0,020*	27	0,6	0,573	18	0,3	0,802

* = en favor del placebo

15 ITT = intención de tratar, LOCF = última observación llevada a cabo, mediaCM = media cuadrática mínima (media ajustada por covariables), N = número de pacientes en el grupo de tratamiento respectivo, n = número de pacientes con datos

Estos hallazgos demuestran que el neramexano es eficaz en el tratamiento de sujetos con tinnitus originado en la cóclea y antes de la fase de centralización, y que, por lo tanto, el neramexano puede ser útil en el tratamiento de pacientes con tinnitus coclear.

20 La presente invención no está limitada en el alcance por los modos de realización específicos descritos en el presente documento. De hecho, varias modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, quedarán evidenciadas para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. También se pretende que dichas modificaciones entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención del tinnitus asociado con la pérdida de audición o pérdida de audición leve.
- 5 2. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tinnitus es un tinnitus neurosensorial asociado con pérdida de audición.
3. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es mesilato de neramexano.
- 10 4. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el mesilato de neramexano se administra en un intervalo de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 150 mg/día, o el mesilato de neramexano se administra en un intervalo de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 100 mg/día, o en el que el mesilato de neramexano se administra de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 75 mg/día, o en el que el mesilato de neramexano se administra a aproximadamente 50 mg/día, o en el que el mesilato de neramexano se administra a aproximadamente 75 mg/día.
- 15 5. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 a 4, en el que el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día, dos veces al día (b.i.d.) o tres veces al día.
- 20 6. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra dos veces al día.
7. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 a 6, en el que el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una formulación de liberación inmediata o en una formulación de liberación modificada.
- 25 8. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 a 7, en el que se administra un agente farmacéutico adicional que se ha demostrado que es eficaz en el tratamiento o la prevención del tinnitus y, opcionalmente, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 9. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 a 8, en el que se administra un agente farmacéutico adicional seleccionado de fármacos antidepresivos o ansiolíticos, antagonistas de la dopamina, ligandos alfa2delta y antagonistas de NK1 y, opcionalmente, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 10. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el fármaco antidepresivo o ansiolítico es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico (ANSE), un inhibidor de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina) (IRN), un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina, o un agonista de la serotonina 1A.
- 40 11. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el neramexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente farmacéutico adicional se administran conjuntamente.
12. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el neramexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente farmacéutico adicional se administran en una única formulación.

Figura 1:

Análisis estratificado del cambio de puntuación total TBF-12 respecto al valor de referencia por la presencia de tinnitus coclear, grupo de 50 mg/día de neramexano, población por intención de tratar, última observación llevada a cabo

