

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 945**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/13** (2006.01)

**A61P 27/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2008 PCT/EP2008/007419**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2009 WO09033650**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2008 E 08801985 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2200599**

54 Título: **Derivados de 1-amino-alquilciclohexano para el tratamiento y prevención de pérdida de audición**

30 Prioridad:

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.03.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KRUEGER, HAGEN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 604 945 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 el tratamiento y prevención de pérdida de audición

## CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de pérdida de audición en pacientes que padecen acúfenos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La pérdida de audición y/o deficiencia auditiva pueden estar provocadas por una amplia gama de factores biológicos y ambientales. La pérdida de audición también tiene una etiología variada y compleja. Las formas de pérdida de audición/deficiencia auditiva incluyen traumatismo acústico, pérdida de audición inducida por ruido, pérdida de audición neurosensitiva, pérdida de audición mixta, pérdida de audición no especificada, pérdida de audición ototóxica, pérdida de audición inducida por fármacos, pérdida de audición inducida por productos químicos ambientales, pérdida de audición inducida por cáncer, pérdida de audición inducida por cirugía, pérdida de audición inducida por radiación, pérdida de audición inducida por infección, pérdida de audición súbita (idiopática), trastorno de procesamiento auditivo y presbiacusia.

15 La pérdida de audición inducida por ruido puede estar provocada por afecciones agudas o crónicas. La exposición a largo plazo a ruido excesivo es la causa más común de pérdida de audición inducida por ruido; sin embargo, dicha pérdida de audición también puede estar provocada por ruidos extremadamente fuertes.

20 La pérdida de audición neurosensitiva se debe a insensibilidad del oído interno o a deficiencia de la función en el sistema nervioso auditivo. La pérdida de audición neurosensitiva puede estar provocada por anomalías en las células ciliadas del órgano de Corti en la cóclea.

La pérdida de audición ototóxica puede estar provocada por medicamentos que dañan el oído (es decir, pérdida de audición inducida por fármacos). Dichos medicamentos incluyen agentes quimioterápicos (es decir, antineoplásicos o anticancerosos) (tales como cisplatino), aminoglucósidos (tales como gentamicina), diuréticos (tales como bumetanida), salicilatos (tales como ácido acetilsalicílico), quininas, AINE y antibióticos macrólidos.

25 La pérdida de audición inducida por productos químicos ambientales puede estar provocada por agentes (por ejemplo, productos químicos ambientales) que dañan el oído (tales como nitrito de butilo, mercurio o tolueno).

La pérdida de audición inducida por cáncer puede estar provocada por tumores en el oído medio, así como por otros cánceres que implican el oído y/o cerebro.

30 La pérdida de audición inducida por cirugía se puede producir después de cirugía otológica o no otológica; sin embargo, el/los mecanismo(s) asociado(s) con dicha pérdida de audición no está(n) claro(s).

La pérdida de audición inducida por radiación puede estar provocada por exposición intencionada (por ejemplo, en radioterapia) o no intencionada a la radiación.

35 La pérdida de audición inducida por infección puede estar provocada por infecciones que implican el oído interno y el nervio auditivo, así como por infecciones que implican el oído medio. Por otra parte, hay una serie de otros tipos de infecciones (por ejemplo, paperas, enfermedad de Lyme, meningitis, infecciones por virus del herpes, micosis, infecciones bacterianas, sida y tuberculosis) que pueden dar como resultado pérdida de audición.

La presbiacusia parece estar relacionada, en parte, con la exposición a ruido y se caracteriza por una rigidez de la membrana basilar y el deterioro de las células ciliadas, estria vascular, células ganglionares y núcleos cocleares.

40 Se han sugerido determinados medicamentos (es decir, nicergolina (solicitud publicada de EE: UU. n.º 2007/0123555), citalopram (Cruz, et al., *Laryngoscope*, **2004**, *114*, 1656-1659), L-carnitina (Derin, et al., *Clin. Otolaryngol.*, **2004**, *29*, 238-241) y D-metionina (Campbell, et al., *Hearing Research*, **1996**, *102*, 90-98) como posibles tratamientos para diversos tipos de pérdida de audición; sin embargo, existe la necesidad de obtener productos farmacéuticos y procedimientos mejorados para el tratamiento de pérdida de audición.

45 Se ha descubierto que los 1-amino-alquilciclohexanos, tales como neramexano (también conocido como 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades, especialmente en determinadas enfermedades neurológicas, incluyendo enfermedad de Alzheimer y dolor neuropático. Los 1-amino-alquilciclohexanos, tales como neramexano, se divulgan en detalle en las patentes de EE. UU. n.ºs 6,034,134 y 6,071,966. Se cree que la acción terapéutica de los 1-amino-alquilciclohexanos, tales como neramexano, se relaciona con la inhibición de los efectos de glutamato excesivo en los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) de las células nerviosas, por cuya razón el compuesto también se categoriza como un antagonista de NMDA, o antagonista del receptor de NMDA. Más específicamente, neramexano parece ser un antagonista del receptor de NMDA no competitivo con afinidad de baja a moderada que se cree que bloquea selectivamente los efectos excitotóxicos asociados con la transmisión anómala de glutamato.

50

La patente de EE. UU. n.º 6,034,134 divulga que los 1-amino-alkilciclohexanos pueden ser útiles en el tratamiento de acúfenos debido a su actividad como antagonistas del receptor de NMDA.

El documento WO 2006/079055 divulga el uso de antagonistas del receptor de NMDA en el tratamiento de pérdida de audición inducida por fármacos, traumatismo acústico o pérdida de audición ototóxica inducida por fármacos.

- 5 El documento US 6 034 134 divulga el uso de derivados de 1-aminociclohexano incluyendo neramexano como antagonistas del receptor de NMDA no competitivos para tratar los acúfenos.

El documento US 2003/236286 divulga el uso de derivados de 1-aminociclohexano como antagonistas de NMDA para tratar la pérdida de audición inducida por antibióticos.

- 10 El documento WO 98/10757 divulga el uso de antagonistas del receptor de NMDA para mejorar o prevenir la pérdida de audición inducida por aminoglucósidos.

El documento WO 2004/043899 divulga el uso de moduladores del receptor similar al receptor opioideo (ORL), tales como derivados de 1-aminociclohexano para tratar la pérdida de audición.

El documento WO 2007/062815 divulga comprimidos de matriz de liberación controlada de mesilato de neramexano para tratar los acúfenos.

- 15 Una publicación científica por Plazas et al. titulada "Inhibition of the  $\alpha 9\alpha 10$  nicotinic cholinergic receptor by neramexane, an open channel blocker of N-methyl-D-aspartate receptors", European Journal of Pharmacology, vol. 566, n.º 1-3, del 24 de mayo de 2007, páginas 11-19, divulga que neramexano bloquea el nAChR en las células cilindricas internas de rata, además de ser un antagonista del receptor de NMDA no competitivo.

#### SUMARIO DE LA INVENCIÓN

- 20 La presente invención se refiere a neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de pérdida de audición en pacientes que padecen acúfenos.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pérdida de audición en una persona que padece acúfenos.

- 25 En un aspecto adicional de la invención, se administra neramexano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a continuación, "neramexano", en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, la pérdida de audición se selecciona de pérdida de audición leve, pérdida de audición moderada, pérdida de audición severa, pérdida de audición profunda y sordera.

- 30 En el presente documento también se describe si la pérdida de audición se selecciona de traumatismo acústico, pérdida de audición inducida por ruido, pérdida de audición neurosensible, pérdida de audición mixta, pérdida de audición no especificada, pérdida de audición ototóxica, pérdida de audición inducida por fármacos, pérdida de audición inducida por productos químicos ambientales, pérdida de audición inducida por cáncer, pérdida de audición inducida por cirugía, pérdida de audición inducida por radiación, pérdida de audición inducida por infección, pérdida de audición súbita (idiopática), trastorno de procesamiento auditivo y presbiacusia.

- 35 En un aspecto adicional de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable de neramexano es mesilato de neramexano.

- 40 En un aspecto adicional de la invención, se administra mesilato de neramexano en un intervalo desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 150 mg/día, o en el que se administra mesilato de neramexano en un intervalo desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg/día o en el que se administra mesilato de neramexano en aproximadamente 5 mg a aproximadamente 75 mg/día o en el que se administra mesilato de neramexano en aproximadamente 50 mg/día o en aproximadamente 75 mg/día.

En un aspecto adicional de la invención, se administra neramexano una vez al día, dos veces al día (dos dosis diarias) o tres veces al día.

En un aspecto adicional de la invención, se administra neramexano dos veces al día.

- 45 En un aspecto adicional de la invención, se administra neramexano en una formulación de liberación inmediata.

En un aspecto adicional de la invención, se administra neramexano en una formulación de liberación controlada.

En un aspecto adicional de la invención, se administran neramexano y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional de la invención, se administra neramexano en combinación con al menos un agente

farmacéutico adicional que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pérdida de audición.

En un aspecto adicional de la invención, se administran conjuntamente neramexano y el agente farmacéutico adicional.

5 En un aspecto adicional de la invención, se administran neramexano y el agente farmacéutico adicional en una formulación única.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra los resultados de un análisis del cambio en el umbral de audición tras el tratamiento con neramexano durante 16 semanas.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 Como se usa en el presente documento, el término pérdida de audición es sinónimo de deficiencia auditiva e incluye varios grados de pérdida de audición (tales como pérdida de audición leve, pérdida de audición moderada, pérdida de audición severa, pérdida de audición profunda y sordera), así como varias formas específicas, tales como traumatismo acústico, pérdida de audición inducida por ruido, pérdida de audición neurosensible, pérdida de audición mixta, pérdida de audición no especificada, pérdida de audición ototóxica, pérdida de audición inducida por fármacos, pérdida de audición súbita (idiopática), trastorno de procesamiento auditivo, presbiacusia, pérdida de audición inducida por productos químicos ambientales, pérdida de audición inducida por cirugía, pérdida de audición inducida por cáncer, pérdida de audición inducida por radiación e pérdida de audición inducida por infección.

20 Se divulga neramexano, 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, en la patente de EE. UU. n.ºs 6,034,134 y 6,071,966. Se puede usar neramexano de acuerdo con la invención en forma de cualquier sal, solvato, isómero, conjugado y profármaco farmacéuticamente aceptable. Cualquier referencia a neramexano en esta descripción se debe entender como que también hace referencia a dichas sales, solvatos, isómeros, conjugados y profármacos.

25 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, ciclohexanosulfámico, 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 crucial, siempre que no sea tóxica y no interfiera sustancialmente con la actividad farmacológica deseada.

30 El término "análogo" o "derivado" se usa en el presente documento en el sentido farmacéutico convencional para hacer referencia a una molécula que se asemeja estructuralmente a neramexano, pero que se ha modificado de manera dirigida y controlada para reemplazar uno o más sustituyentes específicos de la molécula de referencia por 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, potencia y/o selectividad más altas en un tipo de receptor diana específico, mayor habilidad de penetrar en las barreras hematoencefálicas de mamíferos, menos efectos secundarios, etc.) es un enfoque de diseño de fármacos bien conocido en la química farmacéutica.

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

El término "terapéuticamente eficaz", aplicado a dosis o cantidad, se refiere a la 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.

45 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). Preferentemente, como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del Gobierno federal o estatal o se enumera en la farmacopea de EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en mamíferos y, más particularmente, en seres humanos.

55 El término "vehículo", aplicado a las composiciones farmacéuticas de la invención, se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se administra 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 de 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, 20.º edición.

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

5

En conjunción con la presente invención, también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de neramexano. Las composiciones pueden comprender adicionalmente un vehículo o excipiente (todos farmacéuticamente aceptables). Las composiciones se pueden formular para una administración una vez al día, administración dos veces al día o administración tres veces al día.

10 Se puede usar neramexano o la composición que lo comprende 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 apropiadamente preparado para una administración específica como se divulga en el presente documento (por ejemplo, para una 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 para el paciente contiene la información correspondiente.

15 De acuerdo con la presente invención, la forma de dosificación de neramexano puede ser una formulación sólida, semisólida o líquida de acuerdo con lo siguiente.

Se puede administrar neramexano por vía oral, tópica, parenteral o mucosa (por ejemplo, bucal, por inhalación o rectal) en formulaciones de unidad de dosificación que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. En otro modo de realización para la administración a sujetos pediátricos, se puede formular neramexano como un líquido saborizado (por ejemplo, sabor a menta). Se puede administrar neramexano por vía oral en forma de una cápsula, un comprimido o similares, o como una formulación semisólida o líquida (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 20.º edición, por A.R. Gennaro).

20

Para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, se puede combinar neramexano con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico, 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 glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio), agentes colorantes y saborizantes, gelatina, edulcorantes, gomas naturales y sintéticas (tales como goma arábica, tragacanto o alginatos), sales tampón, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares.

25

30

Los comprimidos se pueden recubrir con una solución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo, goma arábica, 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, se formula neramexano en comprimidos de liberación inmediata (LI) o de liberación prolongada (LP). Las formas de dosificación sólidas de liberación inmediata permiten la liberación de la mayoría de o todo el ingrediente activo durante un corto periodo de tiempo, tal como 60 minutos o menos, y hacen posible la rápida absorción del fármaco (se divulgan formulaciones de liberación inmediata de neramexano en las solicitudes publicadas de EE. UU. n.ºs 2006/0002999 y 2006/0198884. Las formas de dosificación sólidas por vía oral de liberación prolongada permiten la liberación mantenida del ingrediente activo durante un extenso periodo de tiempo en un intento de mantener los niveles plasmáticos terapéuticamente eficaces durante intervalos de tiempo similarmente extensos y/o modificar otras propiedades farmacocinéticas del ingrediente activo (se divulgan formulaciones de liberación prolongada de neramexano en la solicitud publicada de EE. UU. n.º 2007/0141148. Por ejemplo, se puede formular mesilato de neramexano en una forma de dosificación de liberación prolongada (que incluya comprimidos de liberación prolongada) para proporcionar una dosis de 50 mg de mesilato de neramexano.

35

40

45

Para la formulación de cápsulas de gelatina blanda, se puede mezclar neramexano, por ejemplo, con un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de sustancias activas que usan 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 incorporar líquidos o semisólidos del fármaco en cápsulas de gelatina dura.

50

También se puede introducir neramexano en microesferas o microcápsulas, por ejemplo, fabricadas a partir de poli(ácido glicólico/ácido láctico) (PGLA) (véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.ºs 5,814,344; 5,100,669 y 4,849,222; las publicaciones PCT n.ºs WO 95/11010 y WO 93/07861). 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), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

55

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

En un modo de realización de la invención, se administra neramexano en una formulación de liberación controlada. Las formas de dosificación de liberación prolongada proporcionan un medio para mejorar el cumplimiento por parte del paciente y para garantizar un tratamiento eficaz y seguro reduciendo la incidencia de reacciones a fármacos adversas. En comparación con las formas de dosificación de liberación inmediata, las formas de dosificación de liberación prolongada se pueden usar para alargar la acción farmacológica después de su 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 pronunciados.

- 5
- 10 Una forma de dosificación de liberación prolongada puede comprender un núcleo recubierto con un fármaco o bien que lo contenga. El núcleo en cuestión se recubre entonces con un polímero de liberación prolongada en el que se dispersa el fármaco. El polímero de liberación prolongada se disgrega gradualmente, liberando el fármaco con el tiempo. De esta manera, la capa más externa de la composición se ralentiza eficazmente y así regula la difusión del fármaco por toda la capa de recubrimiento cuando la composición se expone a un ambiente acuoso, es decir, el tubo gastrointestinal. La velocidad neta de difusión del fármaco depende principalmente de la habilidad del fluido gástrico de penetrar en la matriz o capa de recubrimiento y de la solubilidad del propio fármaco.
- 15

- En otro modo de realización de la invención, se formula neramexano en una formulación líquida por vía oral. Las preparaciones líquidas para la 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 la administración oral se pueden formular adecuadamente para conferir la liberación controlada o pospuesta del compuesto activo. Se describen formulaciones líquidas por vía oral de neramexano en la solicitud internacional PCT n.º PCT/US2004/037026.
- 20

- Para la administración oral en forma líquida, se puede combinar neramexano con vehículos 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 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 de dosificación. Por ejemplo, las soluciones pueden contener desde aproximadamente un 0,2 % a 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 saborizantes, sacarina y carboximetilcelulosa como un agente espesante u otros excipientes.
- 25
- 30

- En otro modo de realización, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de neramexano en una solución por vía oral que contiene un conservante, un edulcorante, un solubilizante y un disolvente. La solución por vía oral puede incluir uno o más tampones, saborizantes o excipientes adicionales. En un modo de realización adicional, se añade menta u otro saborizante a la formulación líquida por vía oral de neramexano.
- 35

- Para la administración por inhalación, se puede administrar convenientemente neramexano en forma de una presentación de pulverización de aerosol de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor 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 administrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de 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.
- 40

- Se pueden preparar soluciones para aplicaciones parenterales por inyección en una solución acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable soluble en agua de las sustancias activas, por ejemplo, en una concentración de desde aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 10 % en peso. Estas soluciones también pueden contener agentes estabilizantes y/o agentes tamponantes y se pueden proporcionar convenientemente en diversas ampollas de unidades de dosificación.
- 45

- Las formulaciones se pueden administrar 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, por medio de, por ejemplo, inyección en embolada o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. De forma alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.
- 50
- 55

La invención también describe un envase farmacéutico que comprende uno o más recipientes que contienen neramexano, y, opcionalmente, más de los ingredientes de la formulación. En un modo de realización específico, se

proporciona neramexano como una solución por vía oral (2 mg/ml) para su administración con el uso de una jeringuilla con capacidad de 2 cucharillas de café (dosificación KORC®). Cada jeringuilla por vía oral tiene marcas grabadas de color azul para la medición, representando las líneas en el lado derecho de la jeringuilla (punta hacia abajo) unidades de cucharilla de café, y representando las de la izquierda unidades en ml.

- 5 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, estado de salud, edad, sexo, etc.), y la preferencia y experiencia del médico o veterinario a cargo.

- 10 Las unidades de dosificación para la 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 queroseno.

- 15 La eficacia terapéutica y toxicidad de las composiciones de la invención se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en animales de experimentación, por ejemplo, determinando la  $DL_{50}$  (la dosis letal para un 50 % de la población) y la  $DE_{50}$  (la dosis terapéuticamente eficaz en un 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  $DL_{50}/DE_{50}$ . Son preferentes las composiciones que muestran índices terapéuticos grandes.

- 20 Las dosis diarias adecuadas de neramexano en el tratamiento terapéutico de seres humanos son de aproximadamente 0,01-10 mg/kg de peso corporal en la administración peroral y de 0,001-10 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 en el intervalo desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 150 mg por día, tal como desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg, desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg o desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 75 mg o desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg, tal como 25 mg o 50 mg por día. 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, se puede administrar neramexano (por ejemplo, mesilato de neramexano) como una forma de dosificación líquida por vía oral, en aproximadamente 0,5 mg/día, hasta una dosis máxima de 10 mg/día.

- 30 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, de esta manera, son típicamente aproximadamente iguales a la dosis diaria o la mitad, un tercio, un cuarto o un sexto de la misma. De esta manera, las dosificaciones por unidad de dosificación se pueden calcular a partir de cada dosificación diaria indicada en el presente documento. Una dosis diaria de 5 mg, por ejemplo, se puede considerar como que proporciona una dosis por unidad de dosificación, por ejemplo, de aproximadamente 5 mg, 2,5 mg, 1,67 mg, 1,25 mg y 0,83 mg, dependiendo de la pauta posológica elegida. De manera correspondiente, una dosificación de 150 mg por día corresponde a dosificaciones por unidad de dosificación, por ejemplo, de aproximadamente 150 mg, 75 mg, 50 mg, 37,5 mg y 25 mg para las pautas posológicas correspondientes.

- 40 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 responsable considere que ya no es necesaria la administración adicional.

Se puede administrar neramexano como una monoterapia, o en combinación con otro agente prescrito para el tratamiento de pérdida de audición.

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

- 50 En el significado de la presente invención, el término "administración conjunta" se usa para hacer referencia a la administración de neramexano y un segundo agente activo (por ejemplo, otro agente prescrito para el tratamiento de pérdida de audición) simultáneamente en una composición, o simultáneamente en diferentes composiciones, o secuencialmente. Sin embargo, para que la administración secuencial se considere "conjunta" se deben administrar neramexano y el segundo agente activo separados por un intervalo de tiempo que todavía permita el efecto beneficioso resultante para tratar la pérdida de audición en un mamífero.

## 55 EJEMPLOS

El ejemplo 2 ilustra la invención.

Ejemplo de referencia 1:

**Ensayo piloto doble ciego controlado con placebo de neramexano para el tratamiento de pérdida de audición**

El objetivo de este proyecto piloto es llevar a cabo un ensayo clínico para evaluar la eficacia de neramexano como un tratamiento para la pérdida de audición. Se puede esperar que los pacientes afectados con diversos grados de pérdida de audición que están siendo tratados con neramexano demuestren una mejora en los resultados principales (por ejemplo, cambio con respecto al valor de referencia en el nivel umbral de audición) y secundarios (por ejemplo, cambio con respecto al valor de referencia en frecuencias diferentes en un audiograma de tonos puros) en comparación con pacientes tratados con placebo. Se puede definir un nivel umbral de audición como el promedio de los niveles umbral de audición de tonos puros en las 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 en dosis diarias de hasta 75 mg en el tratamiento de pérdida de audición en comparación con el placebo.

**Procedimientos estadísticos y poblaciones para el análisis**

A fin de ser aptos para participar en el estudio, los pacientes deben cumplir los siguientes criterios:

- Sujetos varones o mujeres de edades entre 18 y 80 años con pérdida de audición diagnosticada de al menos grado leve
- Consentimiento informado firmado por escrito
- Los sujetos mujeres deben ser al menos quirúrgicamente estériles o posmenopáusicas desde hace 2 años. Las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas deben aceptar el uso de al menos un procedimiento de anticoncepción eficaz.

Los sujetos que cumplan cualquiera de los siguientes criterios se excluyen del estudio:

- Sujetos con antecedentes de trastornos convulsivos o que reciben medicamentos antiepilépticos
- Deficiencia auditiva relacionada con la alteración de la conducción del sonido (umbral de conducción aérea más de 20 dB peor que en la conducción ósea en al menos dos frecuencias sometidas a prueba)
- Tratamiento previo con memantina, neramexano, amantadina o antecedentes documentados de hipersensibilidad o intolerancia a los antagonistas de NMDA
- Sujetos que tienen enfermedades sistémicas no controladas (por ejemplo, cardíacas, renales, pulmonares, hepáticas o gastrointestinales) que puedan interferir con el ensayo
- Pacientes con antecedentes de isquemia miocárdica/infarto de miocardio en los últimos 6 meses o insuficiencia cardíaca (NYHA II-IV)
- Sujetos que han dado positivo para VIH, hepatitis C o hepatitis B
- Sujetos con datos anómalos de exploración física, de ECG o de laboratorio
- Sujetos que están tomando psicofármacos que no se pueden interrumpir
- Sujetos que se han tratado con un neuroléptico típico de absorción lenta en un plazo de seis (6) meses antes de la selección.
- Sujetos que planean someterse a intervención quirúrgica programada con anestesia local o general durante el ensayo
- Sujetos que han tenido antecedentes de alcoholismo o drogadicción
- Alcoholismo, otra drogadicción/dependencia de sustancias actual, excepto nicotina o cafeína, o sujetos que dan positivo para medicamentos o sustancias no autorizados en la selección de sustancias en la orina
- Mujeres lactantes
- Sujetos sin déficit en audiograma y con audición normal
- Existencia de cualquier afección médica o quirúrgica que pueda interferir con la farmacocinética de neramexano
- Sujetos que no son eutiroideos

- Sujetos con antecedentes enfermedad hepática, cardíaca, renal, neurológica, cerebrovascular, metabólica o pulmonar
  - Sujetos con antecedentes de cáncer
  - Sujetos con antecedentes de alergia a fármacos u otras alergias
- 5
- Sujetos que han usado recientemente un fármaco en investigación o han participado recientemente en un ensayo
  - Mujeres que han dado positivo en una prueba de embarazo
  - Sujetos mujeres que pretenden quedarse embarazadas o sujetos varones que pretenden convertirse en padres en el periodo de ensayo

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

10 **Visita 1** (selección): Después de firmar el formulario de consentimiento, el sujeto se somete a una evaluación neurológica y otológica. Se lleva a cabo la audiometría de tonos puros (conducción aérea y ósea). Se evalúa la aptitud del paciente para el estudio por medio de una verificación de los criterios de inclusión/exclusión.

15 **Visita 2** (valor de referencia): Se pregunta a los sujetos sobre los acontecimientos adversos y los cambios en los medicamentos/enfermedades concomitantes, documentándose dichos acontecimientos/cambios. Se evalúa al sujeto para su aptitud en el estudio basándose en una revisión de los criterios de inclusión/exclusión. Los procedimientos de ensayo, así como los medicamentos concomitantes permitidos y prohibidos, se revisan con el sujeto. Se incluye al sujeto en el estudio y se distribuye el medicamento de estudio (placebo o neramexano).

20 **Visita 3:** Esta visita se produce al final de la secuencia de ajuste ascendente de la dosis durante 2 semanas. Se pregunta a los pacientes sobre los acontecimientos adversos y los cambios en los medicamentos/enfermedades concomitantes, documentándose dichos acontecimientos/cambios. Además, se dispensa el medicamento para las próximas 8 semanas.

25 **Visita 4:** Esta visita se produce al final del primer periodo de tratamiento doble ciego con dosis fija de 8 semanas, es decir, la semana 10. Se pregunta a los pacientes sobre los acontecimientos adversos y los cambios en los medicamentos/enfermedades concomitantes, documentándose dichos cambios. Se lleva a cabo una audiometría de tonos puros (conducción aérea).

**Visita 5** (semana 16, final del tratamiento): Esta visita se produce al final del periodo de tratamiento doble ciego con dosis fija de 14 semanas. Se pregunta a los pacientes sobre los acontecimientos adversos y los cambios en los medicamentos/enfermedades concomitantes, documentándose dichos cambios. Se lleva a cabo una audiometría de tonos puros (conducción aérea).

30 **Visita 7:** Esta visita se produce al final del periodo de seguimiento de 4 semanas después de la última dosis del medicamento de estudio. Se lleva a cabo una revisión de los medicamentos concomitantes, así como la aparición de acontecimientos adversos desde la última visita, con el sujeto. Se lleva a cabo una audiometría de tonos puros que incluye frecuencias individuales, así como el nivel de audición de ambos oídos.

#### **Administración de neramexano**

35 Se administran comprimidos de liberación prolongada de mesilato de neramexano de 25 mg y comprimidos de placebo idénticos como comprimidos recubiertos con película.

Se ajusta de manera ascendente la dosis de mesilato de neramexano (o placebo) hasta una dosis diaria máxima de 75 mg, partiendo de una dosis diaria de 25 mg durante una semana, e incrementando la dosificación en etapas de 25 mg en intervalos semanales.

40 El tratamiento se inicia por la noche del día 1 del estudio. La dosis de partida diaria es de 25 mg de mesilato de neramexano por dosis que se debe tomar durante 7 días a la hora de acostarse. En el día 8, la dosis de mesilato de neramexano diaria se incrementa a 50 mg durante otros 7 días (dos comprimidos por la noche durante una semana). En el día 15, se ajusta de manera ascendente la dosis de los pacientes a 75 mg de mesilato de neramexano. Los pacientes continúan tomando neramexano durante 13 semanas (tres comprimidos una vez al día por la noche durante 13). Los pacientes que no toleren 75 mg por día pueden reducir la dosis de mesilato de neramexano en 25 mg a 50 mg durante el resto de la duración del tratamiento programada total. Por ejemplo, se permite a los pacientes que no toleren una dosis de 75 mg retroceder a una dosis de 50 mg. Entonces se pide a los pacientes que permanezcan en la dosis de 50 mg durante el resto de la duración del tratamiento programada total de 7 semanas. Esta pauta posológica se muestra en la tabla 1.

50

Tabla 1 - Administración de mesilato de neramexano

Grupo de tratamiento	periodo de ajuste ascendente de la dosis doble ciego de 2 semanas		periodo doble ciego con dosis fija de 14 semanas	seguimiento de 4 semanas
	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**

**Resultado principal**

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

**Resultados secundarios**

- Cambio desde el valor de referencia en el umbral de audición a alta frecuencia del oído izquierdo/derecho (dB) calculado como el promedio de los niveles umbral de audición de tonos puros a 4, 6, 8 y 10 kHz
- 10 - Cambio desde el valor de referencia en frecuencias individuales (umbrales de audición) en un audiograma de tonos puros (conducción aérea)
  - Número de personas que reaccionan favorablemente
  - Resultados comunicados por el paciente en una escala de Likert de 11 puntos (0 = la audición no es un problema, 10 = la audición es un problema tanto como sea posible)
  - Cambio en la deficiencia auditiva basándose en el nivel umbral de audición:
- 15 - Pérdida de audición sin frecuencia < 20 dB
  - Pérdida de audición leve 20-40 dB
  - Pérdida de audición moderada > 40-70 dB
  - Pérdida de audición severa > 70-95 dB
  - Pérdida de audición profunda > 95 dB

**20 Análisis de los datos**

Todos los análisis de eficacia se basan en la población ITT. Todas las pruebas estadísticas usadas para someter a prueba los criterios de eficacia principales (pruebas de confirmación) y de eficacia secundarios, y todas las pruebas estadísticas usadas para los análisis exploratorios son contrastes de hipótesis bilaterales realizados al nivel de significación de un 5 %.

**25 Análisis**

El grupo tratado con neramexano demuestra una mejora en los resultados principales, así como los resultados secundarios, en comparación con el grupo placebo.

**EJEMPLO 2: Datos de un ensayo piloto doble ciego controlado con placebo de neramexano**

30 En un estudio de grupos paralelos doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo se evaluó la eficacia de neramexano en pacientes que padecían acúfenos uni- o bilaterales, subjetivos y persistentes. Los participantes recibieron mesilato de neramexano (por ejemplo, 50 mg, como comprimidos de liberación inmediata de 25 mg dos veces al día) o bien de placebo dos veces al día durante 16 semanas. Se ajustó de manera ascendente la dosis de mesilato de neramexano en etapas semanales de 12,5 o 25 mg durante un periodo de ajuste ascendente de la dosis de 4 semanas anterior al periodo de tratamiento de 12 semanas con dosis fija. El tratamiento se siguió 35 por un periodo de seguimiento de cuatro semanas.

Un análisis de eficacia secundario de las frecuencias individuales (umbrales de audición) en un audiograma de tonos puros (conducción aérea) mostró inesperadamente una tendencia de un efecto de tratamiento modesto en

comparación con el placebo después del tratamiento de 16 semanas para el grupo de dosis de 50 mg. Estos sorprendentes resultados, que se muestran en la figura 1, demuestran que neramexano puede ser útil en el tratamiento de pérdida de audición.

**REIVINDICACIONES**

1. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de pérdida de audición en pacientes que padecen acúfenos.
- 5 2. Uso de un neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pérdida de audición en pacientes que padecen acúfenos.
3. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la pérdida de audición se selecciona de pérdida de audición leve, pérdida de audición moderada, pérdida de audición severa, pérdida de audición profunda y sordera.
- 10 4. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es mesilato de neramexano.
- 15 5. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que se administra mesilato de neramexano en una dosis desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 150 mg/día, o en una dosis desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg/día, o en una dosis desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 75 mg/día, o en una dosis de aproximadamente 50 mg/día o en una dosis de aproximadamente 75 mg/día.
- 20 6. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se administra neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día, dos veces al día (dos dosis diarias) o tres veces al día.
- 25 7. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que se administra neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día.
8. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se administra neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación de liberación inmediata.
- 30 9. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que se administra neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación de liberación controlada.
10. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se administra neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente farmacéutico adicional que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento o prevención de pérdida de audición.
- 35 11. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se administra neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de una composición farmacéutica, que comprende adicionalmente al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

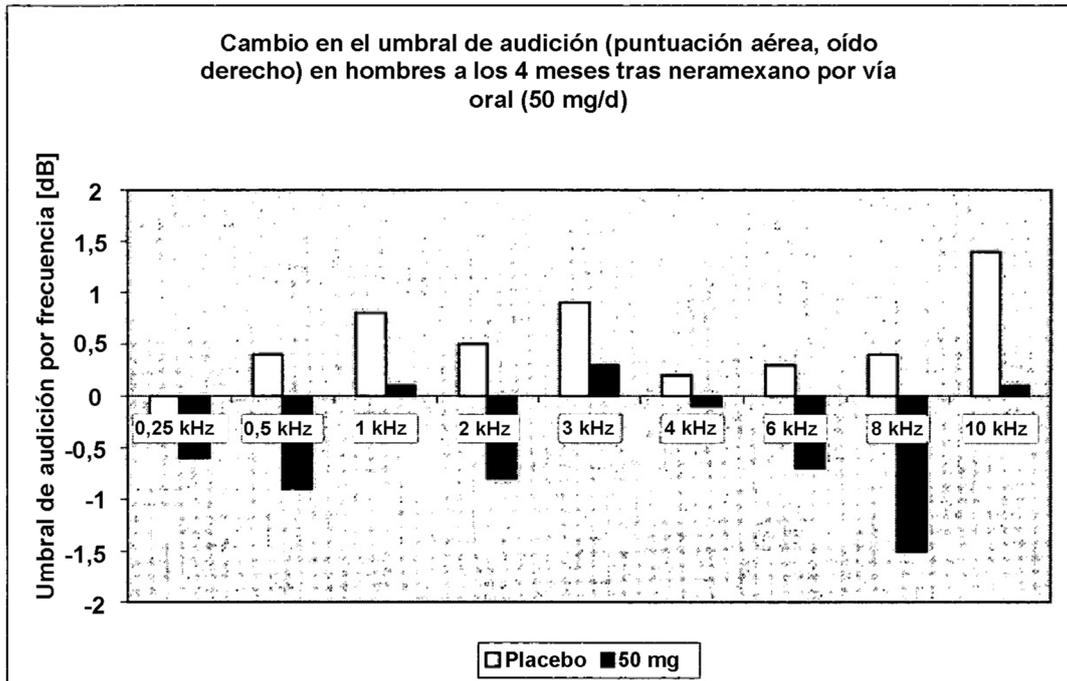


Figura 1