

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 176**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2013 PCT/US2013/055420**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14028878**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2013 E 13752800 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2884967**

54 Título: **Composición farmacéutica de memantina**

30 Prioridad:

16.08.2012 US 201261683875 P
10.06.2013 US 201361833348 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2017

73 Titular/es:

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
(100.0%)
5 Basel Street P.O. Box 3190
49131 Petah Tiqva, IL

72 Inventor/es:

KAGAN, ELENA;
SHAHAR, NITZAN;
HARONSKY, ELINA y
DEROSA, GREGG, R.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 623 176 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

Composición farmacéutica de memantina

5 Campo de la invención

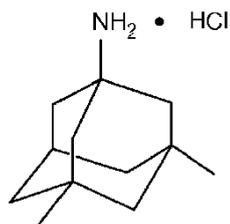
La presente invención se refiere a formas farmacéuticas orales que comprenden memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, formulaciones farmacéuticas que comprenden las formas farmacéuticas orales y métodos de tratamiento que comprenden las formas farmacéuticas orales y las formulaciones.

10

Antecedentes de la invención

Supuestamente la memantina es un antagonista del receptor de NMDA de acción oral. El nombre IUPAC descrito para el clorhidrato de memantina es clorhidrato de 3,5-dimetiladamantan-1-amina. El HCl de memantina tiene la estructura

15



20

El HCl de memantina es comercializado actualmente por Forest en la forma de comprimidos recubiertos con película bajo la marca registrada NAMENDA®. En Europa, el clorhidrato de memantina está comercializado por Merz (AXURA®) y Lundbeck (EBIXA®). La memantina 10 mg dos veces por día es el régimen aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada a grave.

25

NAMENDA XR™ (clorhidrato de memantina) fue aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos para el tratamiento de la demencia moderada a grave de tipo Alzheimer. NAMENDA XR es una formulación de liberación prolongada una vez al día de 28 mg de NAMENDA.

30

Las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden memantina se describen en diversas publicaciones que incluyen, entre otras, los documentos US 2006/198884 y US 2010/028427.

Las formulaciones farmacéuticas de liberación modificada que comprenden memantina se describen en diversas publicaciones que incluyen, entre otras, los documentos US-5.382.601, US-6.194.000, US- 7.619.007, US-8.039.009, US-8.168.209, US-2007/065512 y US-2010/266684.

35

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad cerebral progresiva, degenerativa. A medida que la enfermedad avanza, los pacientes y los cuidadores se enfrentan a mayores problemas con respecto de la adhesión a la medicación. Dada la naturaleza implacablemente progresiva del Alzheimer, se necesitan terapias más nuevas y más eficaces contra la enfermedad de Alzheimer.

40

Sumario de la invención

La presente invención proporciona formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada que comprenden una cantidad distintivamente alta de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que evitan los efectos secundarios no deseables, en particular efectos secundarios del sistema nervioso central. Las altas dosis en las formas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención se adaptan para lograr concentraciones en equilibrio terapéuticamente eficaces en un mayor intervalo entre las dosis que las empleadas en la actualidad, a la vez que mantienen los requisitos de seguridad y mejora de la aceptación del paciente.

45

50

La presente invención proporciona formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un excipiente de control de la velocidad farmacéuticamente aceptable.

55

En particular, la presente invención proporciona una forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un excipiente de control de la velocidad farmacéuticamente aceptable, en la que la forma farmacéutica oral sólida está adaptada para administrarse con un intervalo entre dosis de 5 días o más de 5 días a un paciente que lo necesita y en la que la forma farmacéutica oral sólida:

(a) proporciona un perfil plasmático *in vivo* en el estado estable que comprende una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 160 ng/ml o menos, una $C_{m\acute{i}n}$ de más de aproximadamente 30 ng/ml y un AUC_{tau} de más de aproximadamente 14.000 ng h/ml y/o

5 (b) tiene un perfil de disolución de: no más del 45 % a las 24 horas, no más del 70 % a las 48 horas y no más del 80 % a las 55 horas.

10 Las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificadas de la presente invención proporcionan un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 160 ng/ml o menos, $C_{m\acute{i}n}$ de más de aproximadamente 30 ng/ml, AUC_{tau} de más de aproximadamente 14.000 ng h/ml y $T_{m\acute{a}x}$ de al menos aproximadamente 36 horas.

15 La cantidad de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada de la presente invención es preferiblemente de hasta 200 mg. Preferiblemente, la cantidad es de al menos 112 mg, de al menos 140 mg, de al menos 160 mg, de al menos 170 mg, de al menos 180 mg o de al menos aproximadamente 190 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Más preferiblemente la cantidad es de aproximadamente 112 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 140 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 160, 170, 180 o 190 mg a aproximadamente 200 mg. En otra realización preferida, la cantidad es de aproximadamente 160 mg a aproximadamente 190 mg o de aproximadamente 170 mg a aproximadamente 190 mg.

20 La presente invención también proporciona formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada que comprenden al menos aproximadamente 112 mg, por ejemplo, de aproximadamente 140 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un excipiente de control de la velocidad farmacéuticamente aceptable, en la que la forma farmacéutica oral sólida está adaptada para administrar una vez a la semana a un paciente que lo necesita y en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 160 ng/ml o menos.

25 En una forma farmacéutica preferida de la invención, la memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma están presentes tanto en forma de liberación inmediata como en forma de liberación prolongada y pueden estar en la forma de perlas recubiertas. De acuerdo con este aspecto de la invención, la forma farmacéutica comprende: (i) un componente de liberación inmediata que comprende memantina de liberación inmediata o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (ii) un componente de liberación prolongada que comprende memantina de liberación prolongada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Preferiblemente, el componente de liberación inmediata (i) está en la forma de perlas que comprenden memantina de liberación inmediata o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el componente de liberación prolongada (ii) está en la forma perlas que comprenden memantina de liberación prolongada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que las perlas comprenden un recubrimiento de liberación prolongada que contiene al menos un excipiente de control de velocidad, es decir, la formulación contiene dos poblaciones (IR y ER) de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Las formas farmacéuticas pueden estar en la forma de cápsulas o comprimidos.

35 De modo alternativo, otra forma farmacéutica preferida de la presente invención comprende memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la memantina se proporciona en una matriz que comprende un agente mucoadhesivo. En esta realización, el agente mucoadhesivo funciona como el excipiente de control de la velocidad, además de permitir que la forma farmacéutica sea retenida en el organismo durante un periodo prolongado de tiempo. Preferiblemente, las formas farmacéuticas son monolíticas, es decir, no contienen capas y más preferiblemente la forma farmacéutica es un comprimido.

40 La presente invención proporciona métodos de tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer leve, moderada o grave o del dolor neuropático, en los que el método comprende la administración de una forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada o formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención a un paciente que lo necesita.

45 La presente invención proporciona formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada o formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer leve, moderada o grave o del dolor neuropático.

50 La presente invención proporciona formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada o formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención para su uso en la producción de un medicamento para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer leve, moderada o grave o del dolor neuropático.

55 Breve descripción de los dibujos

60 La Figura 1 muestra el perfil de disolución de una dosis de 168 mg con 5 % de IR/95 % de ER (con 30 % de polímero) de población administrada una vez a la semana (QW).

65

La Figura 2 muestra la curva de concentración en el tiempo después de la administración de 140 mg de memantina QW con una velocidad de liberación de orden cero. P5 y P95 se refieren a los límites de confianza del 5 % y 95 % para una dosis de 28 mg QD.

5 La Figura 3 muestra la curva de concentración en el tiempo después de la administración de 168 mg de memantina QW con 10 IR/90 (ER 30 %) de población en comparación con 28 mg QD. P5 y P95 se refieren a los límites de confianza del 5 % y 95 % para una dosis de 28 mg QD.

10 La Figura 4 muestra la curva de concentración en el tiempo después de la administración de 168 mg de memantina QW con 5 IR/95 (ER 30 %) de población en comparación con 28 mg QD. P5 y P95 se refieren a los límites de confianza del 5 % y 95 % para una dosis de 28 mg QD.

15 La Figura 5 muestra la curva de concentración en el tiempo después de la administración de 196 mg de memantina QW con 10 IR/90 (ER 30 %) de población en comparación con 28 mg QD. P5 y P95 se refieren a los límites de confianza del 5 % y 95 % para una dosis de 28 mg QD.

20 La Figura 6 muestra la curva de concentración en el tiempo después de la administración de 196 mg de memantina QW con 5 IR/95 (ER 30 %) de población en comparación con 28 mg QD. P5 y P95 se refieren a los límites de confianza del 5 % y 95 % para una dosis de 28 mg QD.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique de otra manera, los siguientes términos y frases como se usan en la presente memoria pretenden tener los siguientes significados.

25 Como se usa en la presente memoria, el término "C" se refiere a la concentración plasmática/suero/sangre de un principio farmacéutico activo o fármaco como memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una muestra biológica, como una muestra del paciente (por ejemplo, sangre, plasma, suero y líquido cefalorraquídeo). La concentración del fármaco en la muestra biológica se puede determinar por cualquier método de ensayo estándar conocido en la técnica. El término C incluye aquellas mediciones de las concentraciones como C_{\min} , C_{\max} , AUC y C_{ss} (concentración en equilibrio). Generalmente, el término C se refiere a la concentración plasmática, suero o sangre.

35 Como se usa en la presente memoria, el término " C_{\max} " se refiere a la concentración máxima en plasma, suero o sangre de un fármaco como memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una muestra biológica alcanzada a un intervalo de dosis en equilibrio. Conforme a ello, C_{\max} es la concentración máxima en equilibrio, $C_{\max-ss}$.

40 Como se usa en la presente memoria, el término " C_{\min} " se refiere a la concentración mínima en plasma, suero o sangre de un fármaco, como memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una muestra biológica alcanzada a un intervalo de dosis en equilibrio.

45 Como se usa en la presente memoria, el término " T_{\max} " se refiere al tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima en plasma, suero o sangre (" C_{\max} ") del fármaco, como memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en un tipo de muestra de paciente particular.

Como se usa en la presente memoria, el término "AUC" se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática, suero o sangre frente al tiempo.

50 Como se usa en la presente memoria, el término "AUC_{tau}" se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática, suero o sangre frente al tiempo de un fármaco, como memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, alcanzada por una dosis dada en un intervalo de dosis en equilibrio. El área bajo la curva se mide durante un tiempo tau en equilibrio, donde tau es la longitud del largo del intervalo de administración. El término AUC_{tau} mide la exposición total en equilibrio para el intervalo de administración.

55 Como se usa en la presente memoria, el término "liberación inmediata" o "IR" significa que el escape o la liberación de un fármaco, como memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de una forma farmacéutica (comprimido, cápsula, gránulo, etc.) se produce inmediatamente o lo más rápidamente posible después de la administración, habitualmente en unos pocos minutos a horas. El fármaco se libera en una acción simple y el tiempo de acción del fármaco es limitado.

60 Como se usa en la presente memoria, el término "liberación modificada" o "MR" significa que el escape o la liberación de un fármaco, como memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de la forma farmacéutica (comprimido, cápsula, gránulo, etc.) ha sido modificado, de modo que la velocidad de liberación es menor que la de una forma farmacéutica no modificada o de liberación inmediata. La liberación del fármaco tiene lugar algún tiempo después de la administración y/o durante un período prolongado después de la administración o

- 5 en una diana específica en el organismo. La liberación del fármaco se puede producir durante varias horas o durante varios días a fin de mantener una concentración terapéuticamente efectiva del fármaco en el plasma. La liberación modificada comprende la liberación retardada (liberación en un momento distinto de inmediatamente después de la administración), liberación prolongada (liberación durante un período de tiempo prolongado), liberación sostenida (la velocidad de liberación del fármaco es sostenida durante un período de tiempo) y liberación controlada (la velocidad de liberación del fármaco es controlada para obtener una concentración particular del fármaco en el organismo) o una combinación de ellos.
- 10 Como se usa en la presente memoria, la expresión “excipiente de control de la velocidad” se refiere a un excipiente o a una combinación de excipientes presentes en tales cantidades suficientes para controlar la velocidad de liberación del fármaco en la forma farmacéutica, por ejemplo, para reducir la toxicidad dependiente de la dosis de un fármaco, tal como memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Un excipiente de control de la velocidad o una combinación de ellos controlan la velocidad de liberación de fármaco de una forma farmacéutica.
- 15 Como se usa en la presente memoria, la expresión “al menos un excipiente de control de la velocidad farmacéuticamente aceptable” se refiere a la presencia de uno, dos, tres, cuatro o más excipientes de control de la velocidad en la forma farmacéutica. Preferiblemente, se emplean uno o dos excipientes de control de la velocidad.
- 20 Como se usa en la presente memoria, el término “memantina” se refiere a base libre de memantina. En determinadas realizaciones, la memantina también incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable, como la sal de HCl. Preferiblemente, en cualquier realización de la invención como se describe en la presente memoria, la memantina está en la forma de su sal clorhidrato. Más preferiblemente en cualquier realización de la invención como se describe en la presente memoria, la referencia a las cantidades e intervalos de dosis de memantina en las formas farmacéuticas orales sólidas es a las cantidades e intervalos de dosis de clorhidrato de memantina.
- 25 Como se usa en la presente memoria, el término “QW” se refiere a una forma farmacéutica apropiada para una administración una vez a la semana.
- 30 Como se usa en la presente memoria, la expresión “una vez a la semana” significa la administración de una dosis una vez cada siete días. El intervalo entre administraciones para una vez a la semana es de seis días si la administración de una dosis se produce el mismo día cada semana.
- 35 Como se usa en la presente memoria, el término “QD” se refiere a una forma farmacéutica apropiada para una administración de una vez al día.
- 40 Como se usa en la presente memoria, el término “Cav” se refiere a una concentración promedio durante un intervalo de dosis. Se puede calcular como $(AUC_{(0-tau)})/tau$.
- 45 Como se usa en la presente memoria, el término “DFL” se refiere a un grado de fluctuación. Se puede calcular como $100*(C_{m\acute{a}x}-C_{m\acute{i}n})/Cav$.
- 50 Como se usa en la presente memoria, la referencia a un peso total de una forma farmacéutica se refiere al peso total de un comprimido (excluyendo cualquier recubrimiento funcional como recubrimiento cosmético) y en el caso de una cápsula, se refiere al peso total de los contenidos de la cápsula, excluyendo el peso de la cápsula propiamente dicha.
- 55 Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, las referencias a los porcentajes se refieren al porcentaje en peso.
- 60 Los tamaños de cápsula se refieren a tamaños estándar conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un tamaño de cápsula de -00- se refiere a una cápsula con un volumen de aproximadamente 0,9 ml a aproximadamente 1 ml, generalmente, de aproximadamente 0,95 ml; un tamaño de cápsula de -0- se refiere a una cápsula con un volumen de aproximadamente 0,6 ml a aproximadamente 0,7 ml, generalmente de aproximadamente 0,68 ml y un tamaño de cápsula de -1- se refiere a una cápsula con un volumen de aproximadamente 0,4 ml a aproximadamente 0,6 ml, generalmente, de aproximadamente 0,5 ml.
- 65 Como se usa en la presente memoria, el término “biodisponibilidad” se refiere a la velocidad y a la magnitud a la que se absorbe un principio farmacéutico activo de una forma farmacéutica y se convierte en disponible en el sitio de acción.
- La presente invención proporciona formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un excipiente de control de la velocidad farmacéuticamente aceptable, en la que las formas farmacéuticas orales sólidas se adaptan para administrar con un intervalo entre dosis de 5 días o más, por ejemplo, 6-8 días, preferiblemente 6, 7 u 8 días y más preferiblemente 6 días, a un paciente que lo necesita y en la que las formas farmacéuticas orales sólidas proporcionan un perfil *plasmático in vivo* en equilibrio que comprende una $C_{m\acute{a}x}$ de

aproximadamente 160 ng/ml o menos, una C_{\min} de más de aproximadamente 30 ng/ml y un AUC_{τ} de más de aproximadamente 14.000 ng h/ml. Por ejemplo, se apreciará que un intervalo de 6 días entre las dosis permitirá que el fármaco sea administrado por semana al paciente, el mismo día de la semana.

5 La presente invención también proporciona formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada que comprenden al menos aproximadamente 112 mg, por ejemplo, aproximadamente 140 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un excipiente de control de la velocidad farmacéuticamente aceptable, en la que las formas farmacéuticas orales sólidas se adaptan para administrar una vez a la semana a un paciente que lo necesita y en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende una C_{\max} de aproximadamente 160 ng/ml o menos.

10 La presente invención también proporciona formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada que comprenden al menos aproximadamente 112 mg o al menos aproximadamente 140 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un excipiente de control de la velocidad farmacéuticamente aceptable, en la que la forma farmacéutica oral sólida está adaptada para administrar una vez a la semana, lo más preferiblemente el mismo día cada semana, a un paciente que lo necesita y en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende una C_{\max} de aproximadamente 160 ng/ml o menos, una C_{\min} de más de aproximadamente 30 ng/ml, un T_{\max} de al menos aproximadamente 36 horas y un AUC_{τ} de más de aproximadamente 14.000 ng h/ml.

15 En una realización, la presente invención proporciona una forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada que comprende al menos aproximadamente 112 mg, preferiblemente al menos aproximadamente 140 mg y más preferiblemente al menos aproximadamente 160 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de memantina y al menos un excipiente de control de la velocidad farmacéuticamente aceptable, en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona un perfil plasmático *in vivo* en el estado estable que comprende una C_{\max} de aproximadamente 160 ng/ml o menos.

20 La cantidad de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada de la presente invención es de hasta 200 mg. Preferiblemente, la cantidad es de al menos 112 mg, al menos 140 mg, al menos 160 mg, al menos 170 mg, al menos 180 mg o al menos aproximadamente 190 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Más preferiblemente la cantidad es de aproximadamente 112 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 140 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 160, 170, 180 o 190 mg a aproximadamente 200 mg, por ejemplo, 168 mg, 176 mg, 182 mg, 188 mg y 196 mg.

25 Un parámetro farmacocinético o combinaciones de tales parámetros indican la biodisponibilidad de un principio farmacéuticamente activo, como memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Tales parámetros farmacocinéticos son conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos de tales parámetros incluyen: $T_{1/2}$ (semivida), C_{\min} , C_{\max} , AUC, AUC_{τ} , T_{\max} y C_{ss} (concentración en equilibrio).

30 En realizaciones preferidas, las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada de la presente invención comprenden las siguientes concentraciones de perfil plasmático *in vivo*, en equilibrio: una C_{\max} de aproximadamente 145 ng/ml o menos o aproximadamente 135 ng/ml o menos, más preferiblemente aproximadamente 125 ng/ml o menos; una C_{\min} de más de aproximadamente 30 ng/ml, más preferiblemente mayor de aproximadamente 40 ng/ml e incluso más preferiblemente una C_{\min} de más de aproximadamente 50 ng/ml.

35 En una realización específica de la presente invención, las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada proporcionan un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende un AUC_{τ} de más de aproximadamente 14.000 ng h/ml preferiblemente más de aproximadamente 15.000 ng h/ml, lo más preferiblemente más de aproximadamente 16.000 ng h/ml. Opcionalmente, las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada proporcionan un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende un AUC_{τ} de más de aproximadamente 17.000 ng h/ml.

40 Las formas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden las siguientes concentraciones de perfil plasmático *in vivo* en equilibrio: una C_{\max} de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 170 ng/ml, preferiblemente de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 140 ng/ml o de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 130 ng/ml; una C_{\min} de aproximadamente 20 ng/ml a aproximadamente 125 ng/ml, preferiblemente de aproximadamente 30 ng/ml a aproximadamente 125 ng/ml o de aproximadamente 40 ng/ml a aproximadamente 125 ng/ml o de aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 125 ng/ml y una AUC_{τ} de aproximadamente 10.000 ng h/ml a aproximadamente 25.000 ng h/ml, preferiblemente de aproximadamente 12.000 ng h/ml a aproximadamente 25.000 ng h/ml o de aproximadamente 14.000 ng h/ml a aproximadamente 25.000 ng h/ml o de aproximadamente 15.000 ng h/ml a aproximadamente 25.000 ng h/ml o de aproximadamente 16.000 ng h/ml a aproximadamente 25.000 ng h/ml o de aproximadamente 17.000 ng h/ml a aproximadamente 25.000 ng h/ml.

45 Las formas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención resuelven el problema de suministrar una dosis unitaria de memantina para una administración de baja frecuencia, es decir, intervalos de más de 5 días

(preferiblemente, intervalos de 6 días, es decir preferiblemente una vez a la semana que también proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de memantina y con los mínimos efectos secundarios preferiblemente no más de los efectos secundarios asociados con Namenda XR® (28 mg, cápsula), lo más preferiblemente no más de los efectos secundarios asociados con Namenda® (10 mg, comprimido) cuando se administran en las dosis recomendadas (por ejemplo, una vez al día para Namenda XR® 28 mg y dos veces al día para Namenda® 10 mg). Las composiciones para administración de baja frecuencia, por ejemplo, una vez a la semana, requieren mayores cantidades de memantina. Las composiciones con mayores cantidades de memantina incrementarían los efectos secundarios no deseables y la toxicidad porque la memantina se liberaría y se transportaría a los fluidos corporales inmediatamente o un período de tiempo muy corto después de la administración. Además, una cantidad terapéuticamente efectiva de memantina no estará presente en los fluidos corporales durante el intervalo prolongado entre administraciones. A fin de lograr una combinación deseable de parámetros farmacocinéticos, se formulan composiciones de memantina en mayores dosis para controlar la liberación de memantina, de modo que esté disponible una cantidad terapéuticamente efectiva en los fluidos corporales.

Las formulaciones actualmente disponibles para memantina, como aquellas para NAMENDA® y Namenda XR™ que se pretenden para la administración diaria, no son apropiadas para una administración con baja frecuencia, por ejemplo, una administración de una vez a la semana. Por ejemplo, estas formulaciones no contienen la cantidad requerida de memantina ni las características de liberación suficientemente prolongadas para permitir un intervalo más largo entre dosis. Por ejemplo, la variación de la cantidad de memantina en tales formulaciones a fin de proporcionar una C_{min} aceptable para ser terapéuticamente efectivas, también aumentaría la C_{max} hasta un nivel tóxico. La reducción de la C_{max} a niveles no tóxicos en tales formulaciones daría como resultado una C_{min} que es demasiado baja para ser terapéuticamente efectiva a lo largo de todo el intervalo entre administraciones. Incluso si se pueden proporcionar C_{max} y C_{min} aceptables, la exposición total (AUC) a memantina durante el intervalo entre administraciones sería demasiado baja de modo que habría demasiado poca memantina en la circulación sistémica para lograr una actividad terapéutica apropiada.

Las formas farmacéuticas de la presente invención resuelven los problemas de proporcionar una combinación deseada de parámetros farmacocinéticos modificando la liberación de memantina al aumentar la dosis de memantina e incluyendo el excipiente que controla la liberación de memantina. Los excipientes de control de la velocidad reducen la velocidad de liberación de memantina de modo que la cantidad total de memantina no se libere toda de una vez, sino que se prolongue durante el intervalo entre administraciones.

Sin embargo, los inventores hallaron que, al prolongar la liberación de memantina, surge el problema de que se libera demasiado poca memantina tempranamente durante el intervalo entre administraciones. En consecuencia, no se logra una cantidad terapéuticamente efectiva. Al incluir una porción de la memantina total en forma de liberación inmediata y otra porción en forma de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención, los inventores hallaron que es posible lograr una formulación de liberación sostenida para una administración de baja frecuencia mientras que se permite lograr una cantidad terapéuticamente efectiva de memantina poco después de la administración. La cantidad de memantina en la forma de liberación inmediata es una cantidad suficiente que no produce un pico en la curva de concentración plasmática frente a tiempo, es decir, no produce una C_{max} demasiado alta que aumenta la toxicidad.

Las formas farmacéuticas de la presente invención como se describieron con anterioridad también pueden incluir uno o varios mucoadhesivos para lentificar el pasaje de la forma farmacéutica a través del organismo, por ejemplo, el tracto gastrointestinal, de modo que la forma farmacéutica queda en el organismo el tiempo suficiente como para que la memantina sea liberada en el organismo.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, también se puede producir una formulación de liberación sostenida para una administración a baja frecuencia formulando memantina como una forma farmacéutica mucoadhesiva, por ejemplo, como una formulación de matriz que libera memantina durante un período prolongado mientras queda en el tracto gastrointestinal. Estas formas farmacéuticas incluyen al menos un excipiente mucoadhesivo que proporciona las características requeridas de liberación sostenida para permitir una administración en baja frecuencia, como se describió con anterioridad. Las formas farmacéuticas mucoadhesivas de acuerdo con este aspecto de la presente invención son preferiblemente monolíticas, es decir, no comprenden capas.

Los tratamientos de enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas agudas y crónicas tienen el problema del cumplimiento, porque el paciente o el cuidador pueden olvidarse de administrar la medicación. Esto es especialmente aplicable al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Las formas farmacéuticas de liberación modificada de la presente invención tienen la ventaja de que se pueden administrar con menor frecuencia y, en consecuencia, mejora la aceptación.

Conforme a ello, las formas farmacéuticas orales de la presente invención proporcionan ventajas respecto de otras dosis orales. Por ejemplo, las formas farmacéuticas orales de la presente invención que se pueden administrar con menor frecuencia proporcionan aún una cantidad terapéutica efectiva de memantina y niveles en sangre en equilibrio. Las formas farmacéuticas orales de la presente invención proporcionan una carga reducida de píldoras para los pacientes que se resisten al tratamiento, un aumento de la comodidad para los cuidadores que solo tienen

que controlar al paciente semanalmente, lo que lleva a un mayor cumplimiento y una menor carga en los miembros de la familia. Además, las formas farmacéuticas orales de la presente invención se pueden ingerir con o sin comida y para pacientes que no pueden tragar cápsulas, las formas farmacéuticas orales se pueden rociar con jugo de manzana u otra comida y consumirse todo el contenido.

Las formas farmacéuticas descritas en la presente memoria se formulan de modo que la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma presentes en la forma farmacéutica tengan un perfil de disolución *in vitro* que sea menor que el de una formulación de liberación inmediata (IR), así como menor que el de NAMENDA XR™ de 28 mg de memantina de liberación prolongada (los componentes inactivos son esferas de azúcar, polivinilpirrolidona, hipromelosa, talco, polietilenglicol, etilcelulosa, hidróxido de amonio, ácido oleico y triglicéridos de cadena media en cápsulas de gelatina dura). Las formas farmacéuticas de la presente invención pueden contener componentes de liberación inmediata, de liberación sostenida o de liberación prolongada o de liberación retardada o combinaciones de ellos. Preferiblemente, las formas farmacéuticas de la presente invención comprenden una combinación de un componente de liberación inmediata y un componente de liberación prolongada o sostenida.

La memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en las formas farmacéuticas orales sólidas del primer aspecto de la presente invención se puede proporcionar en una forma de liberación modificada como forma de liberación controlada o de liberación prolongada (ER), con un componente de liberación inmediata (IR). Así, las formas farmacéuticas orales sólidas de este aspecto de la presente invención comprenden tanto un componente IR (liberación inmediata) como un componente ER (liberación prolongada). En una realización preferida, la forma farmacéutica oral sólida de la invención contiene al menos el 90 % de la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de liberación prolongada y la memantina restante o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de liberación inmediata. Otra realización específica de la invención es una forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada, en la que al menos el 95 % de la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una forma de liberación prolongada y la memantina restante o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una forma de liberación inmediata.

En una realización preferida, las formas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % de la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de liberación inmediata y de aproximadamente 80 % a aproximadamente 95 % de la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de liberación prolongada. En una realización más preferida, las formas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención comprenden de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % de la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación inmediata y de aproximadamente 85 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 % de la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de liberación prolongada.

El componente de liberación inmediata de las formas farmacéuticas de la presente invención puede comprender un núcleo central recubierto con una capa que contiene memantina o con o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. El componente IR puede comprender una esfera de azúcar, que está recubierto con una capa que contiene memantina IR o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La capa de memantina IR puede comprender memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un aglutinante (preferiblemente, hidroxipropilmetilcelulosa preferiblemente Methocel E-5 PR). De modo alternativo, en vez de un núcleo (por ejemplo, una esfera de azúcar) recubierto con una capa de memantina (y opcionalmente un aglutinante), el componente IR se puede formar como un núcleo que comprende memantina IR, por ejemplo, memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma preferiblemente en combinación con una carga (preferiblemente, celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel PH101).

El componente de liberación prolongada de las formas farmacéuticas de la presente invención se puede preparar recubriendo las perlas que forman el componente de liberación inmediata, como se definió con anterioridad, con una capa de liberación controlada. Preferiblemente, la capa de liberación controlada comprende un excipiente de control de la velocidad opcionalmente con un plastificante y/o un formador de poros. Más preferiblemente la capa de liberación controlada comprende un excipiente de control de la velocidad junto con un plastificante. Las capas de liberación controlada particularmente preferidas incluyen: (1) al menos un polímero de control de la velocidad (preferiblemente, etilcelulosa, más preferiblemente etilcelulosa 7cPS, hidroxipropilmetilcelulosa preferiblemente HPMC 6 cPs o una combinación de ellos) y al menos un plastificante (preferiblemente, citrato de trietilo) y (2) una dispersión de poliacrilato (preferiblemente, una dispersión acuosa de un copolímero neutro a base de acrilato de etilo y metacrilato de metilo como Eudragit NE 30D) y al menos un formador de poros y/o un agente antiadhesivo (preferiblemente, talco).

El talco en la última formulación, así como cuando funciona como un formador de poros, también puede funcionar como un agente antiadhesivo para la capa de liberación controlada.

El excipiente de liberación controlada está presente preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % en peso respecto del peso del componente de memantina ER en la forma farmacéutica, más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 45 % en peso y, lo más preferiblemente de

aproximadamente 18 a aproximadamente 38 % en peso respecto al peso del componente de memantina ER en la forma farmacéutica.

5 Preferiblemente, la relación en peso entre el excipiente(s) de control de liberación y el plastificante en el componente de memantina ER de la forma farmacéutica varía de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 3:1, más preferiblemente de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 4:1 y, lo más preferiblemente de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 5:1.

10 La cantidad de los componentes de capa de liberación controlada (por ejemplo, polímero de liberación controlada y plastificante) respecto al peso total del componente de memantina ER de la forma farmacéutica es, preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 % en peso y en particular de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 % en peso.

15 Preferiblemente, la relación en peso entre el excipiente de liberación controlada y memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma en el componente de memantina ER de la forma farmacéutica es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5, más preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4 y en particular, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, en especial, de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:2,5.

20 Preferiblemente, la relación en peso entre los componentes de capa de liberación controlada (por ejemplo, polímero de liberación controlada y plastificante) respecto a los componentes restantes en el componente de memantina ER de la forma farmacéutica es de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1: 1, más preferiblemente de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:2 y en particular, de aproximadamente 1:3,8 a aproximadamente 1:3.

25 Las formas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención que comprenden tanto un componente IR como ER se pueden preparar mezclando un componente IR con un componente ER. Por ejemplo, las formas farmacéuticas que tienen 10 % de IR y 90 % de ER o 5 % de IR y 95 % de ER (designado como 10IR/90ER y 5IR/95ER) se pueden preparar mezclando las correspondientes porciones de IR y ER. La mezcla se puede llenar en una cápsula o se puede comprimir en un comprimido. Cuando la forma farmacéutica es un comprimido, los
30 componentes IR y ER se pueden mezclar juntos, opcionalmente con otros excipientes (por ejemplo, lubricante, carga y opcionalmente un mucoadhesivo, como se define en la presente memoria, preferiblemente estearato de magnesio, lactosa, almidón y poli(óxido de etileno) antes de comprimirlos en comprimidos.

35 Las formas farmacéuticas de liberación modificada se pueden preparar, pero sin limitación, preparando pellets de diferentes espesores, de modo que el más fino libera el fármaco primero y el más grueso, el último, incluyendo una matriz o recubrimiento de disolución lenta, incluyendo un recubrimiento que no se disuelve alrededor de un comprimido o cápsula con pequeños orificios para dejar que el fármaco salga (por difusión o solvatación), controlando la liberación del fármaco por difusión a través de un recubrimiento o matriz o por erosión de la matriz o recubrimiento por medio de un proceso dependiente, por ejemplo, de una condición particular, tal como la presencia
40 de enzimas o un pH particular. Las formas farmacéuticas de liberación modificada tienen mayores cantidades del fármaco que la cantidad presente en una forma farmacéutica de liberación no modificada o inmediata.

45 La velocidad de disolución de las formas farmacéuticas de la presente invención es generalmente de no más del 35 % a las 24 horas, no más del 70 % a las 48 horas o no más del 80 % a las 55 horas. En una realización preferida, las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada proporcionan una tasa de disolución de no más del 70 % a las 50 horas o una tasa de disolución de más de 70 % a las 72 horas o una tasa de disolución de más de aproximadamente 80 % a aproximadamente las 96 horas. Como se usa en la presente memoria, las tasas de disolución se miden usando un sistema de disolución USP de tipo 1 (cesta) a 100 rpm, 900 ml, NaCl 0,2 % en HCl 0,1 N pH = 1,2, a una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C.
50

De forma deseable, una forma farmacéutica específica descrita en la presente memoria tiene un perfil *in vitro* que es sustancialmente idéntico al perfil de disolución mostrado en la Figura 1. Por ejemplo, las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada proporcionan una tasa de disolución de:

55 (i) aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 % después de 10 horas, aproximadamente 35 % a aproximadamente 45 % después de 24 horas y aproximadamente 55 % a aproximadamente 65 % después de 48 horas,

60 (ii) preferiblemente, aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 % después de 20 horas, aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 % después de 40 horas y aproximadamente 65 % a aproximadamente 80 % después de 60 horas,

65 (iii) más preferiblemente aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % después de 5 horas, aproximadamente 40 % a aproximadamente 50 % después de 30 horas y aproximadamente 65 % a aproximadamente 75 % después de 60 horas.

En realizaciones preferidas, las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada de la presente invención proporcionan perfiles en plasma *in vivo* en equilibrio que se caracterizan también por un $T_{m\acute{a}x}$ de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de al menos aproximadamente 36 horas, más preferiblemente $T_{m\acute{a}x}$ de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de aproximadamente 36 a 5 96 horas. Lo más preferiblemente el $T_{m\acute{a}x}$ de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de aproximadamente 48 a 72 horas.

Las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada de la presente invención se pueden adaptar para administración con un intervalo entre dosis de más de 5 días (preferiblemente, de 6 días) a un paciente que lo 10 necesita. Preferiblemente, la forma farmacéutica está adaptada para administración una vez cada 7 días. En una realización preferida, el intervalo entre administraciones es de 5 días, 6 días o 7 días. Por ejemplo, la administración de una vez cada 7 días (es decir, con un intervalo de 6 días) permite la administración del fármaco en el mismo día de la semana, facilitando así la aceptación del paciente.

Las formas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables de memantina. Preferiblemente, la memantina está en su forma de sal clorhidrato o en su forma de sal sulfato. Más preferiblemente la memantina está en la forma de clorhidrato de memantina.

La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de la presente invención es apropiada para la administración en una forma farmacéutica de dosis unitaria. Las formas farmacéuticas orales para los fines de la presente invención incluyen cápsulas, comprimidos, pellets, gránulos, polvos y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, las formas farmacéuticas orales de la presente invención están en la forma de cápsulas, comprimidos, pellets o gránulos. Se prefieren en particular formas farmacéuticas orales en la forma de cápsulas o comprimidos. Opcionalmente, si la forma farmacéutica es una cápsula, la memantina o una sal farmacéuticamente 20 aceptable de la misma se provee en la forma de perlas recubiertas. Generalmente, si la forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada está en una forma de cápsula, la forma farmacéutica comprende de aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 % en peso de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de memantina. El tamaño de la cápsula de la presente invención es preferiblemente menor que -00-, más preferiblemente -0- o menor, lo más preferiblemente -1- o menor.

Generalmente, si la forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada está en una forma de comprimido, la forma farmacéutica comprende de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % en peso (preferiblemente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 18 % en peso) o de aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 % en peso de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de memantina. En otras realizaciones, la forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada comprende memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma de aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 % en peso de la forma farmacéutica total. Generalmente para formas farmacéuticas de la presente invención en forma de cápsula, la forma farmacéutica comprende de aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 % preferiblemente de aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 % y lo más preferiblemente de aproximadamente 28 % a aproximadamente 50 % en peso de memantina o una 30 sal farmacéuticamente aceptable de memantina.

El excipiente de control de la velocidad farmacéuticamente aceptable de la forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención puede ser un material polimérico o combinaciones de uno o varios materiales poliméricos. Preferiblemente, el material polimérico se selecciona de un grupo que consiste en: poli(óxido de etileno), etilcelulosa (por ejemplo preferiblemente etilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 cPs, en particular de aproximadamente 7cPs), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC preferiblemente con una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 cPs, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 cPS y lo más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 cPs y en particular, de aproximadamente 6 cPs), poli(alcohol vinílico) 45 (PVA preferiblemente poli(alcohol vinílico 205, 523, 540, 203S, 205S, 523S y 540S), polivinilpirrolidona (PVP preferiblemente Povidona K 12, Povidona K 17, Povidona K 25, Povidona K 30 y Povidona K 90, más preferiblemente Povidona K 25, Povidona K 30 y Povidona K 90). Estos materiales poliméricos se combinan preferiblemente con un plastificante para formar la capa de liberación controlada (prolongada). Los plastificantes apropiados incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste en: polietilenglicol, citrato de trietilo, citrato de tributilo, glicerina, sebacato de dibutilo, triacetina y ftalato de dietilo. Otros excipientes de control de la velocidad apropiados incluyen poliacrilatos, polimetacrilatos, copolímeros de acrilato de etilo- metacrilato de metilo (como Eudragit RS o NE), hidroxipropilcelulosa (HPC preferiblemente que tienen una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 cPs, más preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 8 cPS y lo más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 cPs) y una mezcla de los mismos. Un excipiente de control de la velocidad particularmente preferido es un copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, por ejemplo, una dispersión acuosa de un copolímero neutro a base de acrilato de etilo y metacrilato de metilo (por ejemplo, Eudragit preferiblemente Eudragit NE30D, que es una dispersión acuosa al 30 % del anterior).

Preferiblemente, el excipiente de control de la velocidad farmacéuticamente aceptable se selecciona de un grupo que consiste en: poli(óxido de etileno), etilcelulosa (por ejemplo, etilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 cPs), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), copolímeros de acrilato de 65

etilo-metacrilato de metilo (Eudragit®) y una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones preferidas, el excipiente de control de la velocidad es una combinación de al menos dos materiales poliméricos. Por ejemplo, en algunas realizaciones preferidas, el excipiente de control de la velocidad es una combinación de etilcelulosa (preferiblemente, que tiene una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 cPs y más preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 cPs) e hidroxipropilmetilcelulosa (preferiblemente, que tiene una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 cPs, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 cPs y lo más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 cPs). En algunas realizaciones preferidas, el excipiente de control de la velocidad farmacéuticamente aceptable es una combinación de poli(óxido de etileno) y Eudragit®, una combinación de etilcelulosa (que tiene una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 cPs), hidroxipropilmetilcelulosa (que tiene una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 cPs) y citrato de trietilo o una combinación de poli(óxido de etileno).

La cantidad total del excipiente de control de la velocidad, es decir, el material polimérico y otro excipiente de control de la velocidad, es de aproximadamente 8 % a aproximadamente 60 % del peso total de la forma farmacéutica. En una realización preferida, la cantidad total del excipiente de control de la velocidad es de aproximadamente 8 % a aproximadamente 50 % del peso total de la forma farmacéutica o de aproximadamente 8 % a aproximadamente 40 % del peso total de la forma farmacéutica o de aproximadamente 8 % a aproximadamente 30 % del peso total de la forma farmacéutica o de aproximadamente 8 % a aproximadamente 20 % del peso total de la forma farmacéutica o de aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 % del peso total de la forma farmacéutica. Preferiblemente, la cantidad total del excipiente de control de la velocidad es de aproximadamente 19 % a aproximadamente 40 % del peso total de la forma farmacéutica o de aproximadamente 19 % a aproximadamente 30 % del peso total de la forma farmacéutica o de aproximadamente 19 % a aproximadamente 25 % del peso total de la forma farmacéutica o de aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 % del peso total de la forma farmacéutica o de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 % del peso total de la forma farmacéutica o de aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 % del peso total de la forma farmacéutica o de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % del peso total de la forma farmacéutica o de aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 % del peso total de la forma farmacéutica. Preferiblemente, en el componente de memantina ER, la memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad de aproximadamente 8 a aproximadamente 60 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 % en peso, respecto del componente ER. La cantidad del polímero de control de la velocidad es de aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 % del peso del componente ER de la forma farmacéutica.

La cantidad de polímero de control de la velocidad en la capa de liberación controlada, es decir, que no incluye una parte extragranular es de aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 % del peso total de la capa de liberación controlada.

En el componente ER de la forma farmacéutica, la cantidad de plastificante es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 12 % a aproximadamente 16 %, de aproximadamente 14 % a aproximadamente 15 % del peso de la capa de liberación controlada (por ejemplo, polímero de liberación controlada y plastificante).

En una realización preferida, la relación entre la cantidad en peso de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la cantidad total en peso del excipiente de control de la velocidad en el componente ER de la forma farmacéutica es de aproximadamente 1:0,3 a aproximadamente 1:5,0. Preferiblemente, la relación es de aproximadamente 1:0,4 a aproximadamente 1:0,8 o de aproximadamente 1:2,5 a aproximadamente 1:4,0.

Preferiblemente, en las formas farmacéuticas de la presente invención que tienen un componente de memantina de liberación inmediata y un componente de memantina de liberación prolongada, el componente de memantina ER comprende, preferiblemente de aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 %, preferiblemente de aproximadamente 35 % en peso de las otras partes del componente de memantina ER (por ejemplo, núcleo y capa de fármaco). Estas formas farmacéuticas se designan, por ejemplo, como 10IR/90 (ER 30 %) o 10IR/90 (ER 35 %).

Las formas farmacéuticas orales sólidas del primer aspecto de la presente invención también pueden comprender uno o varios mucoadhesivos como se describe más abajo.

Como se indicó con anterioridad, un segundo aspecto de la invención proporciona una forma farmacéutica oral sólida que comprende memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de liberación prolongada en la cual la memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se formula con al menos un mucoadhesivo. Así, en las formas farmacéuticas de este aspecto de la presente invención, el mucoadhesivo funciona como excipiente de control de la velocidad además de permitir que la forma farmacéutica sea retenida en el organismo durante un período prolongado. En particular, la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma están presentes en una matriz que contiene un mucoadhesivo. Las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada de la presente invención pueden comprender al menos un mucoadhesivo con o sin un componente de liberación inmediata o un componente de liberación prolongada como se describió con anterioridad.

Por ejemplo, las formas farmacéuticas de la presente invención pueden comprender al menos un mucoadhesivo con solo un componente de liberación prolongada o solo un componente de liberación inmediata sin capa de liberación controlada.

- 5 De modo alternativo de acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, la memantina se puede formular en una matriz con un mucoadhesivo. Preferiblemente, la forma farmacéutica de este aspecto de la presente invención está en la forma de un comprimido monolítico.

10 Los mucoadhesivos enlentecen el pasaje de la forma farmacéutica a través del organismo, de modo que la forma farmacéutica esté dentro del organismo durante el intervalo entre administraciones, de modo que la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma sean liberadas en el organismo. Los mucoadhesivos son sustancias que se adhieren a un tejido biológico durante un período prolongado de tiempo por fuerzas interfaciales. El tejido biológico es una membrana mucosa. La mucoadhesión se produce cuando un mucoadhesivo entra en contacto y se adhiere a una membrana humectando la superficie del mucoadhesivo o produce el hinchamiento del mucoadhesivo. Se produce una posterior adhesión cuando el mucoadhesivo penetra en el resquicio de la superficie de la membrana o cuando las cadenas del mucoadhesivo interactúan con aquellas del moco en la membrana. Los mucoadhesivos apropiados son polímeros que son polímeros hidrófilos solubles en agua o insolubles en agua, polímeros que tienen redes hinchables, hidrogeles y polímeros con grupos que pueden reticularse con otros polímeros o con una membrana mucosa. Por ejemplo, los mucoadhesivos pueden ser poli(óxido de etileno) cuando se usan en la matriz con el fármaco.

25 En el segundo aspecto de la presente invención, cuando la memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se formula como una matriz con al menos un mucoadhesivo, el mucoadhesivo puede estar presente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % y en particular, de aproximadamente 50 a aproximadamente 60 % en peso del peso total de la forma farmacéutica.

30 La relación entre la cantidad en peso entre memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la cantidad en peso del mucoadhesivo es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:4, preferiblemente de aproximadamente 1:4.

35 En realizaciones preferidas de las formulaciones de la presente invención, en las que la forma farmacéutica comprende un componente de memantina IR y un componente de memantina ER (en la que el componente ER contiene memantina recubierta con una capa de ER), se puede incluir poli(óxido de etileno) como una capa extragranular en el componente ER, es decir, no en el núcleo ni en la capa de liberación controlada designada. Cuando el poli(óxido de etileno) está en la capa extragranular, funciona como un excipiente de control de la velocidad, es decir, la velocidad de liberación es controlada tanto por los excipientes de control de la velocidad en la capa de liberación controlada como en una capa extragranular.

40 Las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada de la presente invención también pueden comprender uno o varios vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables son cargas, aglutinantes, deslizantes, lubricantes y bases.

45 Los aglutinantes apropiados incluyen, por ejemplo, polímeros de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa e hidroxietilcelulosa y METHOCEL™), polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico) y mezclas de los mismos. La cantidad de aglutinante es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % del peso total de la forma farmacéutica.

50 Cargas (diluyentes) apropiadas incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel), lactosa, sorbitol, dextrosa, sacarosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, almidón y mezclas de los mismos. La cantidad de la carga es de aproximadamente 15 % a aproximadamente 60 % del peso total de la forma farmacéutica o de aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 % del peso total de la forma farmacéutica o de aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % del peso total de la forma farmacéutica.

55 Los deslizantes apropiados incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, talco, estearil fumarato de sodio, carbonato de magnesio, almidón y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el deslizante es dióxido de silicio coloidal. La cantidad del deslizante es de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % del peso total de la forma farmacéutica, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 % del peso total de la forma farmacéutica o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % del peso total de la forma farmacéutica.

60 Los lubricantes apropiados incluyen, por ejemplo, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, talco, behenato de glicerilo y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el lubricante es estearato de magnesio, talco y mezclas de los mismos. La cantidad del lubricante es de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % del peso total de la forma farmacéutica o de aproximadamente 2 % a aproximadamente 4 % del peso total de la forma farmacéutica.

Las bases apropiadas incluyen carbonato de sodio.

Los comprimidos de acuerdo con esta invención se pueden preparar por técnicas convencionales de mezcla, trituración y compresión que son bien conocidas en la industria de las formulaciones farmacéuticas. El comprimido de liberación modificada, por ejemplo, se puede obtener por compresión directa por punzones y matrices fijados a una prensa de compresión rotativa, eyección o moldeo por compresión, granulación seguida por compresión o formación de una pasta y extrusión de la pasta en un molde o corte del extruido en longitudes cortas. Preferiblemente, el proceso usado para preparar comprimidos es la compresión directa de la mezcla.

La compresión se puede llevar a cabo usando un equipo convencional. Generalmente, la mezcla de los principios activos y excipientes se pasa a través de un rodillo para compactación. Sin embargo, se pueden usar otros medios de compactación de la mezcla API, por ejemplo, compactación en lingotes (o "slugging").

Para lograr las tasas de liberación modificada deseadas, la forma farmacéutica de liberación modificada se puede formular como un recubrimiento polimérico o matriz.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona una forma farmacéutica oral que comprende una pluralidad de perlas, donde cada perla comprende un núcleo que comprende un principio activo y, en el caso del componente de memantina ER, una capa de excipiente de control de la velocidad. Las perlas de liberación modificada de acuerdo con la presente invención se pueden preparar inicialmente como perlas IR, con un núcleo, capa de principio activo y un recubrimiento de sello (es decir, un cosmético). De modo alternativo, las perlas IR se pueden formar con un núcleo que contiene memantina y opcionalmente una carga. Las perlas IR pueden recubrirse a continuación con un componente de liberación modificada en la forma de una dispersión de excipiente de control de la velocidad y preferiblemente una capa superior de polímero adicional (es decir, una capa cosmética) para fines estéticos, manipulación o estabilidad. La forma farmacéutica final como una cápsula puede contener una cantidad diferente de perlas según la dosis deseada de la composición.

Las perlas o mezclas de perlas se pueden usar, por ejemplo, en suspensiones, llenar en cápsulas o comprimir en comprimidos. Uno o varios tipos de perlas de liberación modificada se pueden mezclar y encapsular.

En una realización de la invención, las perlas se formulan en cápsulas con el uso de una máquina encapsuladora.

De modo alternativo, si la forma farmacéutica ha de ser un comprimido, las perlas IR y ER se pueden mezclar opcionalmente con otros excipientes (por ejemplo, lubricante, relleno y un mucoadhesivo, tal como se definen en la presente memoria preferiblemente estearato de magnesio, lactosa, almidón y poli(óxido de etileno)).

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en demencia de tipo Alzheimer leve, moderada y grave y dolor neuropático, en la que el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de la invención.

La presente invención proporciona una forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada o formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer leve, moderada o grave o del dolor neuropático.

La presente invención proporciona formas farmacéuticas orales sólidas de liberación modificada o formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención para su uso en la producción de un medicamento para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer leve, moderada o grave o el dolor neuropático.

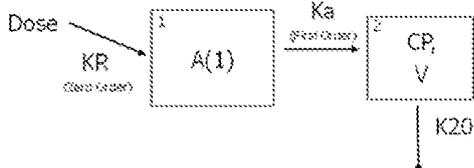
La presente invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos que no pretenden limitar el alcance de la invención. Se apreciará que diversas modificaciones están dentro del espíritu y el alcance de la invención.

Ejemplos

El modelo farmacocinético usado en los siguientes ejemplos se puede representar de la siguiente manera.

Modelo FC para la simulación de la ER

- Structural Model: 1-compartment PK Model
- Inter-individual Variability: Exponential
 - $CL = 7701 \cdot e^{0.056 \cdot BW}$
 - $V = 7707 \cdot e^{0.074 \cdot BW}$
 - $K_a = 77024$
 - $ALAD3 = CLAD3 \cdot e^{0.074 \cdot BW}$
 - $F_{30} = CL \cdot F$
 - $F_2 = F \cdot 0.99$
 - $CP = ALAD3 / F_2$
- Residual Variability: Not Estimated



ES 2 623 176 T3

Parámetro	Valor		Parámetro	Valor
Ka	0,2 l/h			
CL	9,6 l/h		ω_{CL}^2	0,0625
V	828 l		ω_V^2	0,0625
ALAG1	1,5 h		ω_{ALG1}^2	0,0625

Ejemplo 1: Exposición después de la administración de 140 mg de memantina una vez a la semana.

5 La concentración plasmática en el tiempo se obtuvo mediante la convolución de los datos de disolución (*in vitro*) reales con los datos observados de la concentración plasmática frente al tiempo. La concentración plasmática en el tiempo obtenida se simuló usando una simulación de Monte Carlo con un modelo de 1 compartimiento en NONMEM v 7.1 para 1000 sujetos. Se usó Phoenix WinNonLin (6.1) para llevar a cabo el análisis no compartimental en la concentración plasmática simulada en el tiempo. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon a partir de los datos simulados y se enumeran más abajo para exposiciones para la administración de una vez a la semana de 140 mg de memantina para 7 dosis.

Dosis y régimen	Velocidad de liberación de orden cero	Media				
		AUCtau (h*ng/ml)	Cmáx (ng/ml)	Cmín (ng/ml)	Cav (ng/ml)	DFL (%)
140 mg QW	2,04 mg/h	14801	133,5	46,8	88,1	98

15 La curva de concentración en el tiempo después de una administración de 140 mg de memantina QW con una velocidad de liberación de orden cero en comparación con 28 mg QD se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 2: Exposición después de la administración de menos de 140 mg de memantina una vez a la semana.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se calcularon los parámetros farmacocinéticos para la administración de una vez a la semana de 28 mg, 56 mg, 84 mg y 112 mg de memantina. Los parámetros se enumeran más abajo para exposiciones a 7 dosis.

Dosis y régimen	Velocidad de liberación de orden cero	Media				
		AUCtau (h*ng/ml)	Cmáx (ng/ml)	Cmín (ng/ml)	Cav (ng/ml)	DFL (%)
28 mg QW	2,04 mg/h	2976	32,7	6,8	17,7	146
56 mg QW	2,04 mg/h	5971	64,3	14,7	35,5	139
84 mg QW	2,04 mg/h	8954	90,7	23,9	53,3	125
112 mg QW	2,04 mg/h	11932	114,5	34,6	71,0	113

Ejemplo 3: Exposición después de la administración de más de 140 mg de memantina una vez a la semana.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se calcularon los parámetros farmacocinéticos para la administración de una vez a la semana de 168 mg y 196 mg de memantina. Los parámetros se enumeran más abajo para exposiciones a 7 dosis.

Dosis y régimen	Velocidad de liberación de orden cero	Media				
		AUCtau (h*ng/ml)	Cmáx (ng/ml)	Cmín (ng/ml)	Cav (ng/ml)	DFL (%)
168 mg QW	2,04 mg/h	17704	146,0	60,9	105,4	81
196 mg QW	2,04 mg/h	20302	160,3	75,1	120,8	71

30 Ejemplo 4: Exposición después de la administración de 168 mg de memantina una vez a la semana.

35 La concentración plasmática en el tiempo se obtuvo mediante la convolución de los datos de disolución (*in vitro*) reales con los datos observados de la concentración plasmática frente al tiempo. La concentración plasmática en el tiempo obtenida se simuló usando una simulación de Monte Carlo con un modelo de 2 compartimientos en NONMEM v 7.1 para 1000 sujetos. Se usó Phoenix WinNonLin (6.1) para llevar a cabo el análisis no compartimental en la concentración plasmática simulada en el tiempo. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon a partir de los datos simulados y se enumeran más abajo para exposiciones para la administración de una vez a la semana de 168 mg de memantina QW para 11 dosis.

Dosis y régimen	Media				
	AUCtau (h*ng/ml)	Cmáx (ng/ml)	Cmín (ng/ml)	Cav (ng/ml)	DFL (%)
168 mg QW	14772	125,2	40,9	87,9	96

40

ES 2 623 176 T3

La concentración en la curva de tiempo después de la administración de 168 mg de memantina QW con una población 10IR/90 (ER 30 %) en comparación con 28 mg QD se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 5: Exposición después de la administración de 168 mg de memantina una vez a la semana.

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 4, se calcularon los parámetros farmacocinéticos para la administración de una vez a la semana de 168 mg de memantina con una población 5IR/95(ER 30 %). Los parámetros se enumeran más abajo para exposiciones a 11 dosis.

Dosis y régimen	Media				
	AUCtau (h*ng/ml)	Cmáx (ng/ml)	Cmín (ng/ml)	Cav (ng/ml)	DFL (%)
168 mg QW	14641	126,4	41,3	87,1	98

La curva de concentración en el tiempo después de la administración de 168 mg de memantina QW con una población 5IR/95(ER 30 %) en comparación con 28 mg QD se muestra en la Figura 4.

Ejemplo 6: Exposición después de la administración de 196 mg de memantina una vez a la semana.

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 4, se calcularon los parámetros farmacocinéticos para la administración de una vez a la semana de 196 mg de memantina con una población de 10IR/90(ER 30 %). Los parámetros se enumeran más abajo para exposiciones a 11 dosis.

Dosis y régimen	Media				
	AUCtau (h*ng/ml)	Cmáx (ng/ml)	Cmín (ng/ml)	Cav (ng/ml)	DFL (%)
196 mg QW	17234	145,9	47,7	102,6	96

La curva de concentración en el tiempo después de la administración de 196 mg de memantina QW con una población 10IR/90(ER 30 %) en comparación con 28 mg QD se muestra en la Figura 5.

Ejemplo 7: Exposición después de la administración de 196 mg de memantina una vez a la semana.

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 4, se calcularon los parámetros farmacocinéticos para la administración una vez a la semana de 196 mg de memantina con una población 5IR/95(ER 30 %) de población. Los parámetros se enumeran más abajo para exposiciones a 11 dosis.

Dosis y régimen	Media				
	AUCtau (h*ng/ml)	Cmáx (ng/ml)	Cmín (ng/ml)	Cav (ng/ml)	DFL (%)
196 mg QW	17081	147,4	48,2	101,7	98

La curva de concentración en el tiempo después de la administración de 196 mg de memantina QW con una población 5IR/95(ER 30 %) en comparación con 28 mg QD se muestra en la Figura 6.

Ejemplo 8: Exposición después de la administración de 176 mg, 182 mg y 188 mg de memantina una vez a la semana.

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 4, se calcularon los parámetros farmacocinéticos para la administración de una vez a la semana de 176 mg, 182 mg y 188 mg de memantina con poblaciones 10IR/90(ER 30 %) y 5IR/5(ER 30 %). Los parámetros se enumeran más abajo para exposiciones a 11 dosis.

Población 10IR/90(ER 30 %)					
Dosis y régimen	Media				
	AUCtau (h*ng/ml)	Cmáx (ng/ml)	Cmín (ng/ml)	Cav (ng/ml)	DFL (%)
176 mg QW	15476	131,0	42,8	92,1	96
182 mg QW	16003	135,4	44,3	95,3	96
188 mg QW	16531	139,9	45,8	98,4	96

Población 5IR/95(ER 30 %)

Dosis y régimen	Media				
	AUCtau (h*ng/ml)	Cmáx (ng/ml)	Cmín (ng/ml)	Cav (ng/ml)	DFL (%)
176 mg QW	15338	132,4	43,3	91,3	98
182 mg QW	15861	136,9	44,8	94,4	98
188 mg QW	16384	141,4	46,3	97,5	98

Los siguientes Ejemplos 9, 10, 11, 13, 14, 15 y 17 ilustran el componente de liberación prolongada de las formas farmacéuticas de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, es decir, en la que la memantina se recubre con un recubrimiento de liberación prolongada o controlada. Se apreciará que la forma farmacéutica final se pueda preparar mezclando el componente de liberación prolongada con un componente de liberación inmediata, en las proporciones apropiadas, según se requiera, y ya sea encapsulada, por ejemplo, como se ilustra en el Ejemplo 18 o mezclada con excipientes de comprimidos y comprimida, por ejemplo, como se ilustra en el Ejemplo 19. El componente de liberación inmediata se puede preparar de la misma forma que el componente de liberación prolongada, pero omitiendo la capa de liberación controlada.

Los Ejemplos 12 y 16 ilustran las formas farmacéuticas de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención, es decir, en la que la memantina se proporciona en una matriz con un mucoadhesivo.

Ejemplo 9: Esferas recubiertas (extrusión/esferonizadas) envasadas en cápsulas.

El clorhidrato de memantina y la celulosa microcristalina se combinan en una mezcla con un mezclador de alto cizallamiento. La mezcla se granula a continuación con adición gradual de agua durante algunos minutos. La masa húmeda resultante se extruye a través de un tamiz de 0,6-1,0 mm y luego se esferoniza en un esferonizador para crear esferoides. Los esferoides se secan en un secador de lecho fluido Glatt hasta que el contenido de humedad sea inferior a aproximadamente 2 % y opcionalmente se tamizan para proporcionar partículas en un intervalo de tamaño seleccionado. Los esferoides resultantes se recubren en un recubridor de lecho fluido equipado con Wurster (tecnología de pulverización en la parte inferior) con capa de liberación controlada.

Formulación de perlas por extrusión	
Componente	Peso (mg)
Núcleo	
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	210,0
HCl de memantina	140,0
Capa de liberación controlada	
Etilcelulosa 7 cPs	73,5
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cPs	15,75
Citrato de trietilo	15,75
Peso total	455,0

Ejemplo 10: Esferas recubiertas (recubrimiento DL) envasadas en cápsulas.

Las esferas de azúcar se recubren con capa de fármaco (DL) que contiene HCl de memantina y HPMC como un aglutinante disuelto en solución hidroalcohólica en un recubridor de lecho fluido equipado con Wurster (tecnología de pulverización en la parte inferior). El segundo recubrimiento de liberación controlada también se lleva a cabo en un recubridor de lecho fluido equipado con Wurster.

Formulación de perlas por recubrimiento DL	
Componente	Peso (mg)
Núcleo	
Esferas de azúcar	50,0
Recubrimiento de capa de fármaco	
HCl de memantina	140,0
(METHOCEL E-5 PR.(HYPROMEL.USP)	42,0
Capa de liberación controlada	
Etilcelulosa 7 cPs	48,72
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cPs	10,44

Formulación de perlas por recubrimiento DL	
Componente	Peso (mg)
Citrato de trietilo	10,44
Peso total	301,6

Ejemplo 11: Esferas recubiertas (recubrimiento DL/extrusión) comprimidas en comprimidos.

5 El clorhidrato de memantina y celulosa microcristalina se combinan en una mezcla con un mezclador de alto cizallamiento. La mezcla luego se granula con adición gradual de agua durante algunos minutos. La masa húmeda resultante se extruye a través de un tamiz de 0,6-1,0 mm y luego se esferoniza en un esferonizador para crear esferoides. Los esferoides se secan en un secador de lecho fluido Glatt hasta que el contenido de humedad sea inferior a aproximadamente 2 % y opcionalmente se tamizan para proporcionar partículas en un rango de tamaño seleccionado. De modo alternativo, se pueden obtener pellets de HCl de memantina por recubrimiento con una capa de fármaco (DL) como en el Ejemplo 10. Los esferoides resultantes se recubren en un recubridor de lecho fluido equipado con Wuster (tecnología de pulverización en la parte inferior) con capa de liberación controlada. Las perlas recubiertas de liberación prolongada se mezclan a continuación con un compuesto secado por pulverización que consiste en 85 % de alfa-lactosa monohidrato y 15 % de materia seca de almidón de maíz (Starlac™), un polímero no iónico de poli(óxido de etileno) (Polyox WSR-301) y estearato de magnesio y luego se comprimen en comprimidos.

Formulación de perlas comprimidas en comprimidos	
Componente	Peso (mg)
Núcleo	
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	210,0
HCl de memantina	140,0
Capa de liberación controlada	
Dispersión de poliacrilato (EUDRAGIT NE 30D)	86,5
Talco extrafino	13,5
Ex-granular	
Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR-301)	300,0
STARLAC™	300,0
Estearato de magnesio	10,0
Peso total	1060,0

Ejemplo 12: Comprimidos de matriz de liberación prolongada.

20 Se mezclan clorhidrato de memantina, polímero no iónico de poli(óxido de etileno) (Polyox WSR-301), celulosa microcristalina, lactosa, dióxido de silicio coloidal, carbonato de sodio y estearato de magnesio en una mezcla seca y luego se comprimen en comprimidos. De modo alternativo, este proceso se puede llevar a cabo por granulación húmeda cuando el polímero de poli(óxido de etileno) (Polyox WSR-301), dióxido de silicio coloidal, carbonato de sodio y estearato de magnesio se añaden ex granular.

25

Formulación de comprimidos ER	
Componente	Peso (mg)
HCl de memantina	140,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	200,0
Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR-301)	532,5
Lactosa	50,0
Dióxido de silicio coloidal	20,0
Carbonato de sodio	10,0
Estearato de magnesio	10,0
Peso total	962,5

Ejemplo 13: Perlas por esferonización por extrusión con mayor resistencia.

30 Se combinan clorhidrato de memantina y celulosa microcristalina en una mezcla con un mezclador de alto cizallamiento. La mezcla luego se granula con adición gradual de agua durante algunos minutos. La masa húmeda

ES 2 623 176 T3

resultante se extruye a través de un tamiz de 0,6-1,0 mm y luego se esferoniza en un esferonizador para crear esferoides. Los esferoides se secan en un secador de lecho fluido Glatt hasta que el contenido de humedad sea inferior a aproximadamente 2 % y opcionalmente se tamizan para proporcionar partículas en un intervalo de tamaño seleccionado. Los esferoides resultantes se recubren en un recubridor de lecho fluido equipado con Wuster (tecnología de pulverización en la parte inferior) con capa de liberación controlada.

5

Formulación de perlas por extrusión	
Componente	Peso (mg)
Núcleo	
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	294,0
HCl de memantina	196,0
Capa de liberación controlada	
Etilcelulosa 7 cPs	99,2
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cPs	21,26
Citrato de trietilo	21,26
Peso total	631,7

Ejemplo 14: Perlas por tecnología DL con mayor resistencia.

10 Tanto para la formulación A como la formulación B:

Se recubren esferas de azúcar con capa de fármaco (DL) que contiene HCl de memantina y HPMC como un aglutinante disuelto en solución hidroalcohólica en un recubridor de lecho fluido equipado con Wuster (tecnología de pulverización en la parte inferior). El segundo recubrimiento de liberación controlada también se lleva a cabo en un recubridor de lecho fluido equipado con Wuster.

15

Formulación de perlas por recubrimiento DL (Formulación A)	
Componente	Peso (mg)
Núcleo	
Esferas de azúcar	57,5
Recubrimiento de capa de fármaco	
HCl de memantina	161,0
(METHOCEL E-5 PR.(HYPRMEL.USP	57,5
Capa de liberación controlada	
Etilcelulosa 7 cPs	56,03
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cPs	12,00
Citrato de trietilo	12,00
Peso total	346,84

Formulación de perlas por recubrimiento DL (Formulación B)	
Componente	Peso (mg)
Núcleo	
Esferas de azúcar	67,85
Recubrimiento de capa de fármaco	
HCl de memantina	190,0
(METHOCEL E-5 PR.(HYPRMEL.USP	67,85
Capa de liberación controlada	
Etilcelulosa 7 cPs	66,11
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cPs	13,80
Citrato de trietilo	13,80
Peso total	409,27

Ejemplo 15: Formulación de comprimidos.

Se combinan clorhidrato de memantina y celulosa microcristalina en una mezcla con un mezclador de alto cizallamiento. La mezcla luego se granula con adición gradual de agua durante algunos minutos. La masa húmeda resultante se extruye a través de un tamiz de 0,6-1,0 mm y luego se esferoniza en un esferonizador para crear esferoides. Los esferoides se secan en un secador de lecho fluido Glatt hasta que el contenido de humedad sea inferior a aproximadamente 2 % y opcionalmente se tamizan para proporcionar partículas en un intervalo de tamaño seleccionado. De modo alternativo, se pueden obtener pellets de HCl de memantina por recubrimiento con una capa de fármaco (DL) como en el Ejemplo 10. Los esferoides resultantes se recubren en un recubridor de lecho fluido equipado con Wuster (tecnología de pulverización en la parte inferior) con capa de liberación controlada. Las perlas recubiertas de liberación prolongada se mezclan a continuación con un compuesto secado por pulverización que consiste en 85 % de alfa-lactosa monohidrato y 15 % de materia seca de almidón de maíz (Starlac™), un polímero no iónico de poli(óxido de etileno) (Polyox WSR-301) y estearato de magnesio y luego se comprimen en comprimidos.

15

Formulación de perlas comprimidas en comprimidos	
Componente	Peso (mg)
Núcleo	
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	285,6
HCl de memantina	190,0
Capa de liberación controlada	
Dispersión de poliacrilato (EUDRAGIT NE 30D)	116,8
Talco extrafino	18,4
Ex-granular	
Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR-301)	408,0
STARLAC™	408,0
Estearato de magnesio	13,6
Peso total	1442,0

Ejemplo 16: Comprimidos de matriz de liberación prolongada.

Se mezclan clorhidrato de memantina, polímero no iónico de poli(óxido de etileno) (Polyox WSR-301), celulosa microcristalina, lactosa, dióxido de silicio coloidal, carbonato de sodio y estearato de magnesio en una mezcla seca y luego se comprimen en comprimidos. De modo alternativo, este proceso se puede llevar a cabo por granulación húmeda cuando el polímero de poli(óxido de etileno) (Polyox WSR-301), el dióxido de silicio coloidal, el carbonato de sodio y el estearato de magnesio se añaden ex granular.

20

Formulación de comprimidos ER	
Componente	Peso (mg)
HCl de memantina	190,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	272,0
Polímero de poli(óxido de etileno) (Polyox WSR-301)	728,3
Lactosa	68,0
Dióxido de silicio coloidal	27,0
Carbonato de sodio	13,6
Estearato de magnesio	13,6
Peso total	1312,5

25

Ejemplo 17:

Formulación de perlas por recubrimiento DL	
Componente	Peso (mg)
Núcleo	
Esferas de azúcar	67,85
Recubrimiento de capa de fármaco	
HCl de memantina	190,0

ES 2 623 176 T3

Formulación de perlas por recubrimiento DL	
Componente	Peso (mg)
(METHOCEL E-5 PR.(HYPROMEL.USP	67,85
Capa de liberación controlada	
Etilcelulosa 7 cPs	79,8
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cPs	17,1
Citrato de trietilo	17,1
Peso total	439,7

- 5 Se recubren esferas de azúcar con capa de fármaco (DL) que contiene HCl de memantina y HPMC como un aglutinante disuelto en solución hidroalcohólica en un recubridor de lecho fluido equipado con Wuster (tecnología de pulverización en la parte inferior). El segundo recubrimiento de liberación controlada también se lleva a cabo en un recubridor de lecho fluido equipado con Wuster. A continuación se encapsulan las perlas recubiertas finales.

Ejemplo 18: Forma farmacéutica en cápsula que contiene componentes de memantina IR y ER

Formulación de perlas con IR y ER	
Componente	Peso (mg)
Núcleo	
Esferas de azúcar	67,85
Recubrimiento de capa de fármaco	
HCl de memantina	190,0
(METHOCEL E-5 PR.(HYPROMEL.USP	67,85
Porción IR	
Porción IR de DL	16,30
Porción ER	
Capa de liberación controlada	
Etilcelulosa 7 cPs	75,8
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cPs	16,24
Citrato de trietilo	16,24
Peso total	450,28

- 10 Se recubren esferas de azúcar con capa de fármaco (DL) que contiene HCl de memantina y HPMC como un aglutinante disuelto en solución hidroalcohólica en un recubridor de lecho fluido equipado con Wuster (tecnología de pulverización en la parte inferior). Una porción del 95 % de las perlas IR se recubre a continuación por recubrimiento ER adicional. El segundo recubrimiento de liberación controlada también se lleva a cabo en un recubridor de lecho fluido equipado con Wuster. Ambas porciones se mezclan a continuación y se encapsulan.

15 Ejemplo 19: Forma farmacéutica en comprimido que contiene componentes de memantina IR y ER.

Los componentes de memantina IR y ER del Ejemplo 18 se mezclan con poli(óxido de etileno) (Polyox WSR-301), STARLAC™ y estearato de magnesio y se comprimen en comprimidos.

20 Ejemplo 20: Procedimiento de disolución

Equipo:	Conjunto de 6 recipientes, aparato I (cesta)
Medio:	NaCl 0,2 % en HCl 0,1 N
Volumen:	900 ml
Velocidad de agitación:	100 RPM
Temperatura:	37°C ± 0,5°C

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un excipiente de control de la velocidad farmacéuticamente aceptable, en la que la forma farmacéutica oral sólida está adaptada para administrar con un intervalo entre dosis de 5 días o más de 5 días a un paciente que lo necesita y en la que la forma farmacéutica oral sólida:
- (c) proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 160 ng/ml o menos, una $C_{m\acute{i}n}$ de más de aproximadamente 30 ng/ml y un AUC_{tau} de más de aproximadamente 14.000 ng h/ml y/o
- (d) tiene un perfil de disolución de: no más del 45 % a las 24 horas, no más del 70 % a las 48 horas y no más del 80 % a las 55 horas, medido usando un sistema de disolución USP de tipo 1 (cesta) a 100 rpm, 900 ml, NaCl 0,2 % en HCl 0,1 N pH = 1,2, a una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C.
2. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la forma farmacéutica comprende memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de al menos aproximadamente 112 mg, al menos aproximadamente 140 mg, al menos aproximadamente 160 mg, al menos aproximadamente 170 mg o al menos aproximadamente 190 mg.
3. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la forma farmacéutica comprende memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente 140 a aproximadamente 190 mg, aproximadamente 160 a aproximadamente 190 mg, aproximadamente 170 a aproximadamente 190 mg o aproximadamente 140 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 160 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 170 a aproximadamente 200 mg o aproximadamente 190 a aproximadamente 200 mg.
4. Una forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada que comprende al menos aproximadamente 112 mg o al menos aproximadamente 140 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de memantina y al menos un excipiente de control de la velocidad farmacéuticamente aceptable, en la que la forma farmacéutica oral sólida:
- (a) proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 160 ng/ml o menos, y/o
- (b) tiene un perfil de disolución de: no más del 45 % a las 24 horas, no más del 70 % a las 48 horas y no más del 80 % a las 55 horas.
5. Una forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 adaptada para administrar una vez por semana a un paciente que lo necesita.
6. Una forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 5 y en la que la forma farmacéutica oral sólida:
- (a) proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 160 ng/ml o menos, una $C_{m\acute{i}n}$ de más de aproximadamente 30 ng/ml, un $T_{m\acute{a}x}$ de al menos aproximadamente 36 y un AUC_{tau} de más de aproximadamente 14.000 ng h/ml, y/o
- (b) tiene un perfil de disolución de: no más del 45 % a las 24 horas, no más del 70 % a las 48 horas y no más del 80 % a las 55 horas.
7. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 o 6, en la que la forma farmacéutica comprende memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de al menos aproximadamente 160 mg, al menos aproximadamente 170 mg o al menos aproximadamente 190 mg.
8. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4, 5, 6 o 7, en la que la forma farmacéutica comprende memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente 140 a aproximadamente 190 mg, aproximadamente 160 a aproximadamente 190 mg, aproximadamente 170 a aproximadamente 190 mg o aproximadamente 140 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 160 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 170 a aproximadamente 200 mg o aproximadamente 190 a aproximadamente 200 mg.
9. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la forma farmacéutica comprende al menos aproximadamente 160 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de memantina, o en la que la forma farmacéutica comprende al menos aproximadamente 170 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o en la que la forma farmacéutica comprende al menos aproximadamente 190 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable

de memantina, o en la que la forma farmacéutica comprende hasta aproximadamente 200 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de memantina

5 10. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 145 ng/ml, aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 135 ng/ml o aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 125 ng/ml.

10 11. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende una $C_{m\acute{i}n}$ de aproximadamente 30 ng/ml a aproximadamente 125 ng/ml, aproximadamente 40 ng/ml a aproximadamente 125 ng/ml o aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 125 ng/ml.

15 12. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende una $C_{m\acute{i}n}$ de más de aproximadamente 30 ng/ml o en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende una $C_{m\acute{i}n}$ de más de aproximadamente 40 ng/ml o en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende una $C_{m\acute{i}n}$ de más de aproximadamente 50 ng/ml.

20 13. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende un AUC_{τ} de más de aproximadamente 14.000 ng h/ml o en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende un AUC_{τ} de 15.000 ng h/ml o más y preferiblemente más de aproximadamente 15.000 ng h/ml o en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende un AUC_{τ} de más de aproximadamente 16.000 ng h/ml.

30 14. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende un AUC_{τ} de aproximadamente 14.000 ng h/ml hasta aproximadamente 25.000 ng h/ml o en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona un perfil plasmático *in vivo* en equilibrio que comprende un AUC_{τ} de aproximadamente 15.000 ng h/ml hasta aproximadamente 25.000 ng h/ml o aproximadamente 16.000 ng h/ml hasta aproximadamente 25.000 ng h/ml.

35 15. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona una tasa de disolución de no más del 70 % a las 48 horas, preferiblemente no más del 70 % a las 72 horas y más preferiblemente en la que se logra más de aproximadamente el 80 % después de aproximadamente 96 horas o en la que la forma farmacéutica oral sólida proporciona un perfil de disolución de no más del 70 % a las 50 horas, no más del 75 % a las 60 horas y más de aproximadamente 80 % después de aproximadamente 96 horas.

45 16. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el perfil plasmático *in vivo* en equilibrio se caracteriza también por un $T_{m\acute{a}x}$ de memantina de al menos aproximadamente 36 horas y preferiblemente un $T_{m\acute{a}x}$ de memantina de aproximadamente 36 a 96 horas o un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 48 a 72 horas.

50 17. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la forma farmacéutica está adaptada para administración con un intervalo entre dosis de 5 días o más de 5 días, preferiblemente 6 días, a un paciente que lo necesita, o para administración una vez cada 7 días a un paciente que lo necesita.

55 18. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de memantina es la sal clorhidrato o la sal sulfato y preferiblemente en la que la memantina está en la forma de la sal clorhidrato.

19. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que la forma farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria.

60 20. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 19, en la que la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente tanto en forma de liberación inmediata como en forma de liberación prolongada.

21. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 20, en la que la forma farmacéutica comprende:

- 5 (i) un componente de liberación inmediata que comprende memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de liberación inmediata y
(ii) un componente de liberación prolongada que comprende memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de liberación prolongada.

10 22. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 20 o la reivindicación 21, en la que: el componente de liberación inmediata (i) está en la forma de perlas que comprenden memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de liberación inmediata y el componente de liberación prolongada (ii) está en la forma de perlas que comprenden memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de liberación prolongada, en la que las perlas comprenden un recubrimiento de liberación prolongada que contiene al menos un excipiente de control de la velocidad.

15 23. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 21 o la reivindicación 22, en la que (i) comprende un núcleo inerte, preferiblemente una esfera de azúcar, recubierta con memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y opcionalmente un aglutinante.

20 24. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 23, en la que el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en: polímeros de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico) y mezclas de los mismos y preferiblemente en la que el aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa.

25 25. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, en la que el componente de liberación prolongada (ii) se prepara recubriendo las perlas de liberación inmediata del componente (i) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 40 o 41, con al menos un excipiente de control de la velocidad.

30 26. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en la que al menos el 90 % en peso de la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en la forma de liberación prolongada y preferiblemente en la que al menos el 95 % en peso de la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en forma de liberación prolongada.

35 27. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en la que el excipiente de control de la velocidad es un material polimérico, preferiblemente en la que el material polimérico se selecciona de poli(óxido de etileno), etilcelulosa (por ejemplo, preferiblemente etilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 cPs, en particular aproximadamente 7 cPs), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, preferiblemente con una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 cPs, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 cPS y lo más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 cPs y en particular de aproximadamente 6 cPs), poli(alcohol vinílico) (PVA, preferiblemente poli(alcohol vinílico) 205, 523, 540, 203S, 205S, 523S y 540S), polivinilpirrolidona (PVP, preferiblemente Povidona K 12, Povidona K 17, Povidona K 25, Povidona K 30 y Povidona K 90, más preferiblemente Povidona K 25, Povidona K 30 y Povidona K 90), poliacrilatos, polimetacrilatos, copolímeros de acrilato de etilo-metacrilato de metilo (preferiblemente, Eudragit RS o NE), hidroxipropilcelulosa (HPC, preferiblemente con una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 cPs, más preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 8 cPS y lo más preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 7 cPs) y una mezcla de los mismos.

50 28. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 27, en la que el excipiente de control de la velocidad es una combinación de dos materiales poliméricos preferiblemente en la que el excipiente de control de la velocidad es una combinación de etilcelulosa (preferiblemente con una viscosidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 9 cPs y más preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 cPs) e hidroxipropilmetilcelulosa (preferiblemente con una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 cPs, más preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 8 cPS y lo más preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 7 cPs).

55 29. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 o 28, que comprende además un plastificante, preferiblemente en la que el plastificante se selecciona de un grupo que consiste en: polietilenglicol, citrato de trietilo, citrato de tributilo, glicerina, sebacato de dibutilo, triacetina, ftalato de dietilo y mezclas de los mismos y preferiblemente en la que el plastificante es citrato de trietilo.

60 30. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en la que el excipiente de control de la velocidad es un copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo (preferiblemente, Eudragit y más preferiblemente Eudragit NE30D, que es una dispersión acuosa al 30 % de un

65

copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo).

- 5 31. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en la que la cantidad total de excipientes de control de la velocidad respecto al peso total de la forma farmacéutica es de aproximadamente 8 % a aproximadamente 60 %; de aproximadamente 8 % a aproximadamente 50 %; de aproximadamente 8 % a aproximadamente 40 %; de aproximadamente 8 % a aproximadamente 30 %; de aproximadamente 8 % a aproximadamente 20 %; de aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 %; de aproximadamente 19 % a aproximadamente 40 %; de aproximadamente 19 % a aproximadamente 30 %; de aproximadamente 19 % a aproximadamente 25 %; de aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 %; de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 %; de aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 %; de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 %; o de aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 %.
- 10 32. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-31, en la que la cantidad de excipiente de control de la velocidad es de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 45 % en peso y más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 % en peso del componente de liberación prolongada de la forma farmacéutica.
- 15 33. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-32, en la que la cantidad de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de memantina en el componente de liberación prolongada es de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 55 % en peso y más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 % en peso respecto al peso del componente de liberación prolongada.
- 20 34. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-33, en la que en el componente de liberación prolongada, la relación en peso entre el excipiente(s) de control de la velocidad y la memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de aproximadamente 1:0,2 a aproximadamente 1:5,0, preferiblemente de aproximadamente 1:0,3 a aproximadamente 1:3,0 y más preferiblemente de aproximadamente 1:0,3 a aproximadamente 1:2,8.
- 25 35. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29-34, en la que en el componente de liberación prolongada, la relación en peso entre el plastificante y el excipiente(s) de control de la velocidad es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:10, preferiblemente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:8 y más preferiblemente de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:7.
- 30 36. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-35, que comprende además un mucoadhesivo, preferiblemente en la que el mucoadhesivo se selecciona del grupo que consiste en polímeros hidrófilos solubles en agua o insolubles en agua, polímeros que tienen redes hinchables, hidrogeles y polímeros con grupos que pueden reticularse con otros polímeros o con una membrana mucosa y preferiblemente en la que el mucoadhesivo es poli(óxido de etileno).
- 35 37. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 36, en la que el mucoadhesivo está presente en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 % en peso, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 % en peso, de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 % en peso, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 % en peso, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso y lo más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % en peso, del peso total de la forma farmacéutica.
- 40 38. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 o 37, en la que la relación en peso entre la memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el mucoadhesivo es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:4, preferiblemente de aproximadamente 1:4.
- 45 39. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en la que la memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se proporciona en una matriz que comprende un agente mucoadhesivo; preferiblemente en la que el mucoadhesivo se selecciona del grupo que consiste en polímeros hidrófilos solubles en agua o insolubles en agua, polímeros que tienen redes hinchables, hidrogeles y polímeros con grupos que pueden reticularse con otros polímeros o con una membrana mucosa y preferiblemente en la que el mucoadhesivo es poli(óxido de etileno).
- 50 40. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 39, en la que la cantidad de mucoadhesivo en la forma farmacéutica es de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 % en peso, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70 % en peso y más preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 % en peso y más preferiblemente aún, de aproximadamente 50 a aproximadamente 60 % en peso.
- 55 60 65

- 5 41. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39 o 40, en la que la relación entre la memantina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el mucoadhesivo en la forma farmacéutica es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, preferiblemente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:7 y más preferiblemente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5.
- 10 42. Una forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada o formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-41 para su uso en el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer leve, moderada o grave o del dolor neuropático.
- 15 43. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada o formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-42, en la que la forma farmacéutica tiene un perfil de disolución de: no más del 45 % a las 24 horas, no más del 70 % a las 48 horas y no más del 80 % a las 55 horas, o en la que la forma farmacéutica tiene una tasa de disolución de no más del 35 % a las 24 horas, no más del 70 % a las 48 horas o no más del 80 % a las 55 horas, o en la que la forma farmacéutica tiene una tasa de disolución de no más del 70 % a las 50 horas o una tasa de disolución de más del 70 % a las 72 horas o una tasa de disolución de más de aproximadamente el 80 % a aproximadamente las 96 horas.
- 20 44. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada o la formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en la que la forma farmacéutica comprende las siguientes concentraciones de perfil plasmático *in vivo* en equilibrio: una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 145 ng/ml, de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 140 ng/ml, de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 135 ng/ml, de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 130 ng/ml, de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 125 ng/ml, de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 170 ng/ml, preferiblemente de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 140 ng/ml o de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 130 ng/ml; una $C_{m\acute{i}n}$ de aproximadamente 20 ng/ml a aproximadamente 125 ng/ml, preferiblemente de aproximadamente 30 ng/ml a aproximadamente 125 ng/ml o de aproximadamente 40 ng/ml a aproximadamente 125 ng/ml o de aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 125 ng/ml; y un AUC_{tau} de aproximadamente 10.000 ng h/ml a aproximadamente 25.000 ng h/ml, preferiblemente de aproximadamente 14.000 ng h/ml a aproximadamente 25.000 ng h/ml o de aproximadamente 15.000 ng h/ml a aproximadamente 25.000 ng h/ml o de aproximadamente 16.000 ng h/ml a aproximadamente 25.000 ng h/ml o de aproximadamente 17.000 ng h/ml a aproximadamente 25.000 ng h/ml.
- 30 45. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada, formulación farmacéutica o método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-44, en la que la cantidad de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la forma farmacéutica es de hasta 200 mg, de al menos 112 mg, de al menos 140 mg, de al menos 160 mg, de al menos 170 mg, de al menos 180 mg, de al menos aproximadamente 190 mg, de aproximadamente 112 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 140 mg a aproximadamente 200 mg o de aproximadamente 160, 170, 180 o 190 mg a aproximadamente 200 mg.
- 35 46. La forma farmacéutica oral sólida de liberación modificada, formulación farmacéutica o método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de memantina es la sal clorhidrato o la sal sulfato, preferiblemente en la que la memantina está en la forma de su sal clorhidrato.
- 40

Figura 1

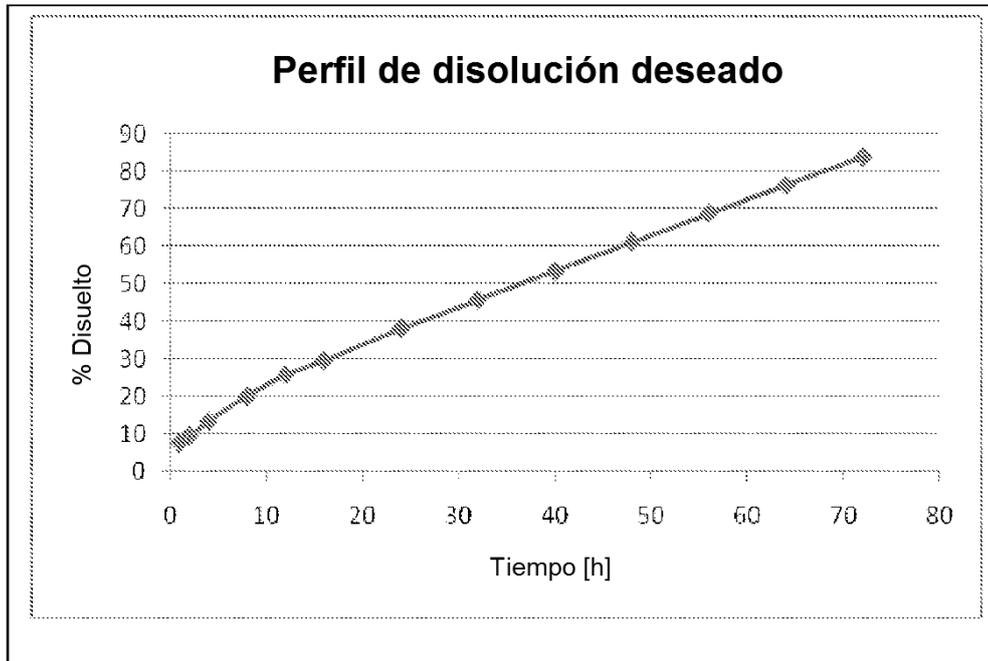


Figura 2

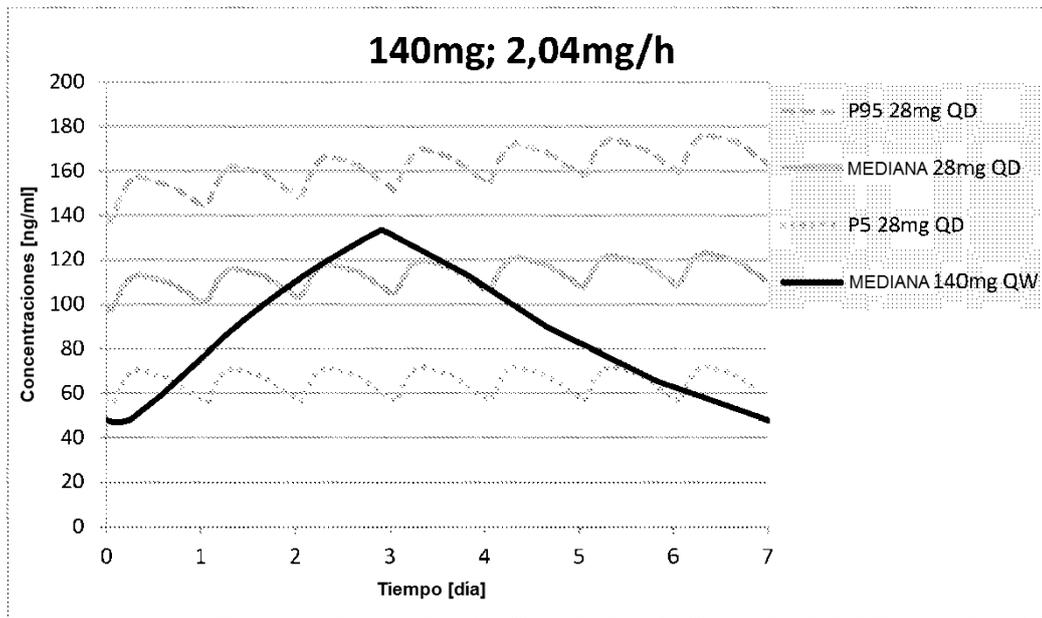


Figura 3

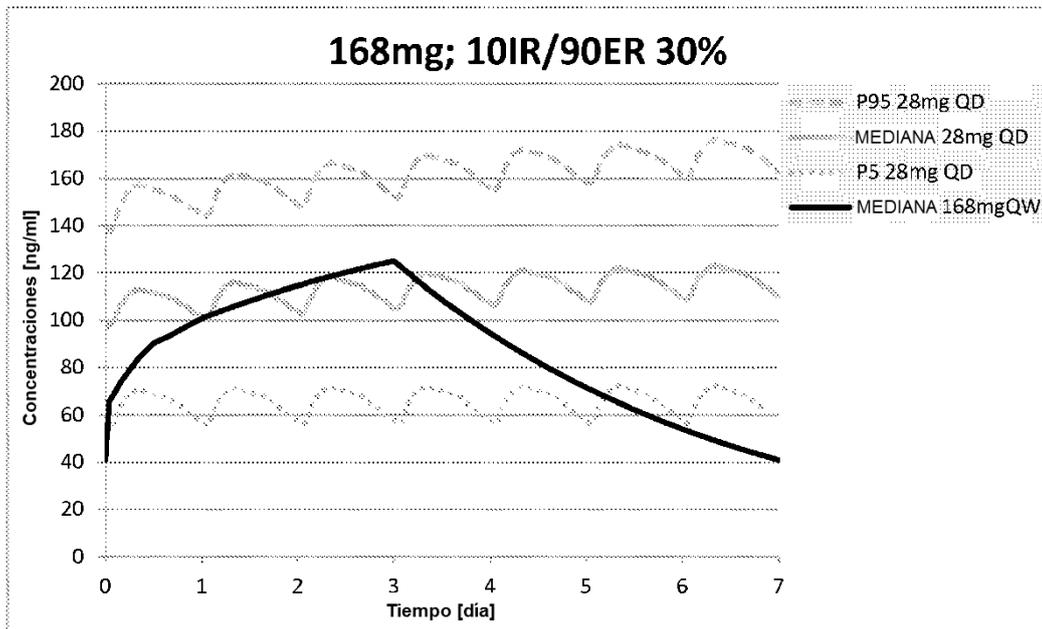


Figura 4

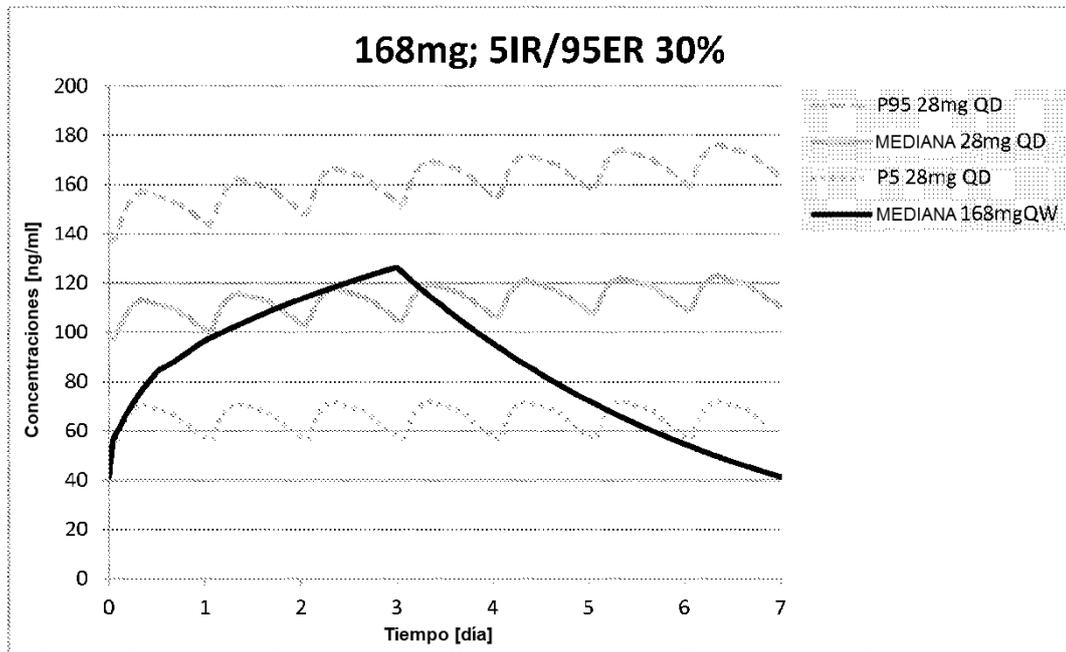


Figura 5

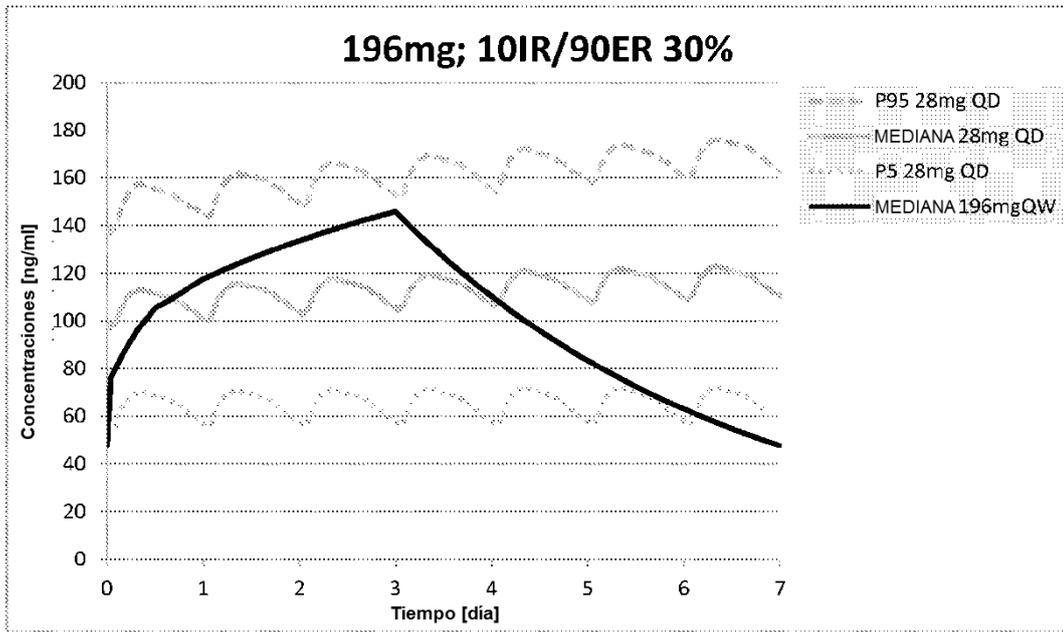


Figura 6

