

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 321**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (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: **23.12.2015 PCT/IB2015/059926**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2017 WO17109547**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2015 E 15832697 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3395330**

54 Título: **Premezcla y composición farmacéutica para la administración oral de memantina como una suspensión permanente o de preparación previa a la administración al paciente, optativamente por sonda de alimentación enteral y procedimientos correspondientes**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.05.2020

73 Titular/es:

**LABORATORIOS BAGÓ S.A. (50.0%)
Bernardo de Irigoyen 248
Buenos Aires C1072AAF, AR y
EASTBRAND HOLDING GMBH (50.0%)**

72 Inventor/es:

LOS, MARIO ATILIO

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 763 321 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

5 Premezcla y composición farmacéutica para la administración oral de memantina como una suspensión permanente o de preparación previa a la administración al paciente, optativamente por sonda de alimentación enteral y procedimientos correspondientes.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene memantina para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer. La composición está exenta del sabor amargo característico de memantina, es de fácil deglución debido al pequeño tamaño de las partículas en suspensión y a la ausencia de agregados molestos cuando la composición se incorpora a la cavidad bucal.

15 La composición se administra preferentemente en forma de suspensión oral y optativamente puede ser también administrada a través de sonda en pacientes cuya alimentación habitual es a través de sonda de nutrición enteral sin ocasionar problemas de obstrucción de la misma.

20 Previa preparación de una premezcla específica, y de uso común para las diversas composiciones de acuerdo con la invención, se elabora la composición farmacéutica que se puede presentar, según elección, bajo la forma de suspensión permanente, polvo para preparar la suspensión oral e inclusive como comprimidos de rápida desintegración para la formación de la suspensión en un pequeño volumen de agua antes de la administración u optativamente con la saliva presente en la cavidad bucal.

25 La premezcla específica determina las características de la composición de acuerdo con la invención y asegura que el 90% de las partículas en suspensión que contienen memantina e ingresan a la cavidad bucal presenten un diámetro medio inferior a 170 micrones (μm , también denominados micras) y el 50% de estas partículas presenten un diámetro medio inferior a 60 micrones, además que las mismas no provoquen molestias en la cavidad bucal y que faciliten la deglución por parte del paciente.

30 En general los pacientes geriátricos o con problemas mentales tal como demencia o Alzheimer, a menudo experimentan dificultad en tragar formas de dosificación sólidas. La ausencia de partículas molestas en la cavidad bucal y el sabor agradable contribuyen a la aceptabilidad por parte del paciente con Alzheimer y con problemas de deglución o disfagia.

35 La composición es de fácil fraccionamiento y presenta conveniente flexibilidad posológica para iniciar el tratamiento con la menor dosis indicada, y permitiendo modificar la posología cuando resulta necesario.

Estado de la técnica

40 La administración oral es la vía más cómoda y difundida a escala internacional para la administración de medicamentos. Sin embargo, en ciertos casos la administración de comprimidos orales tradicionales puede no ser la vía más eficiente de administración. La disfagia o dificultad de deglución presente en numerosos pacientes es uno de los factores que inhibe la correcta ingestión de medicamentos bajo la forma de comprimidos. La disfagia se define en general como la dificultad para el paso de la alimentación desde la boca al estómago. Es provocada por distintos trastornos como: alteraciones estructurales, trastornos funcionales que obstaculizan la propulsión del bolo alimenticio, reconfiguración orofaríngea durante la deglución o la apertura del esfínter esofágico superior.

Varios estudios destacan la importancia de esta patología. Entre ellos:

50 Un estudio en EEUU durante el año 2004 a nivel nacional (USA TODAY - Society for the Advancement of Education – Oct. 2004) demostró que:

- 55 a) el 40% de la población adulta tiene problemas para tragar comprimidos, aun cuando no tienen dificultad para ingerir alimentos normalmente.
- b) tal situación provoca en el 14% de los pacientes cierto índice de demora en la toma de medicamentos.
- c) se produce una pérdida del 6% en la toma regular de dosis.
- 60 d) existe abandono del tratamiento del orden del 4%.

65 Otro estudio en Noruega durante el año 1995 (Anderson O. *et al* – Tidsskr Nor Laegerfore 115-947, 949) sobre 6158 pacientes de medicina general destaca que aproximadamente el 26% de los pacientes no tomaron la medicación prescrita por problemas asociados a la deglución y provocados por el tamaño del comprimido, superficie del comprimido o sabor. Bhaty P. Badgujar *et al* (Acta Pharm. 61 (2011), 117-139 mencionan que la dificultad de deglución o disfagia puede afectar al 35% de la población general no enferma. Según otros autores,

con el envejecimiento, los problemas de deglución pueden afectar entre 70 a 90% de las personas (J. Hernández Martín *et al* Farm. Hosp. 2013; 37 (3): 198-208) y es particularmente importante en pacientes con problemas neurológicos. Cook I. J., Kahrillas PJ AGA, Technical review on managment of oropharyngeal dysphagia. Gastroenterology 1999; 116: 455-78 describe que los problemas de deglución o disfagia afectan al 84% de los pacientes que presentan la enfermedad de Alzheimer.

Memantina clorhidrato es el nombre común de 1-amino-3,4-dimetil adamantina clorhidrato aprobada por FDA como droga para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con actividad neuroprotectora.

La memantina es soluble en agua y posee intenso sabor amargo característico, muy difícil de enmascarar. Comercialmente y bajo distintas marcas se presenta en forma de comprimidos, comprimidos de acción prolongada y en solución para ser administrada en gotas.

J. Hernández Martín *et al* (Farm. Hosp. 2013: 37 (3): 198-208) en su artículo "Adaptación de la guía farmacoterapéutica de un hospital socio-sanitario a pacientes con disfagia" recomiendan moler los comprimidos e incorporar el polvo formado a jaleas o alimentos para su administración y sugieren, específicamente en relación con memantina, el uso de solución (10 mg/ml) mezclada con puré, compota o crema para facilitar su deglución.

Para un experto en la materia, la molienda previa de comprimidos no constituye una alternativa óptima para la administración, por cuanto destruye las características y propiedades farmacéuticas de la composición original. Comercialmente existen comprimidos que contienen memantina de liberación inmediata y comprimidos de liberación prolongada y en ambos casos la molienda puede afectar significativamente las propiedades de la composición original.

Además, la simple molienda o trituración de comprimidos e incorporación de agua determinan la presencia de aglomerados o partículas de tamaño generalmente significativo que son molestas en la cavidad bucal.

Durante el año 2006 se describe (International Journal of Pharmaceutical Compounding Vol. 10, N° 4; 316-317) la estabilidad de memantina en una preparación extemporánea líquida formada por trituración de comprimidos y posterior suspensión en agua simulando las posibilidades de molienda disponibles en hospitales, clínicas y en el domicilio de pacientes (que por problemas de deglución no pueden ingerir comprimidos enteros). El resultado de este estudio reveló que la preparación oral extemporánea formada por memantina y agua es estable a temperatura ambiente solamente 7 días y durante el tiempo se produce una variación de la concentración original superior al 10% que atribuyen a la formación de agregados de componentes de los comprimidos insolubles en agua y por la ausencia de agentes de suspensión. La formación y presencia en la cavidad bucal de precipitados o agregados insolubles en agua mencionados no contribuyen a la fácil ingestión de la preparación extemporánea preparada a través de una simple molienda frecuentemente aplicada en algunos hospitales, clínicas o domicilio de los pacientes. Los autores no mencionan el tamaño de las partículas que se forman en tal molienda y la influencia del tamaño de las partículas sobre la deglución en los pacientes con disfagia.

En la solicitud de patente US 2010/0215740 (Rubicon Research Private Limited) se describen comprimidos de desintegración oral que contienen memantina con sabor enmascarado a través de distintos procedimientos que se desintegran en la cavidad bucal, preferentemente en 60 segundos según se indica en "campo de la invención" y aún en menor tiempo del orden de 25-30, 20-30, 40-55, 30-45 segundos según destacan en ejemplos 1, 2, 3 y 4. Si bien los comprimidos descritos constituyen un avance para el tratamiento de pacientes con Alzheimer frente a los comprimidos orales tradicionales, la presencia de los comprimidos hasta su desintegración total durante 20 a 45 segundos en la cavidad bucal no ofrece una solución práctica o definitiva para los pacientes que, además de sufrir Alzheimer, padecen de disfagia. Tampoco se menciona si las partículas provenientes de la desintegración del comprimido y presentes en dicha cavidad son molestas o no.

En la solicitud de patente US 2015/023443 A1 (27-08-2015), continuación en parte de la solicitud US2011/0046232 A1 (Forest Laboratories, 24-02-2011), se describen dos composiciones farmacéuticas distintas que contienen memantina con sabor previamente enmascarado a través de distintos procedimientos. Ellas son composiciones del tipo film o tabletas de disolución oral. Ambas composiciones ofrecen al paciente una alternativa superior a la ingestión de comprimidos orales tradicionales que también contienen memantina, en particular por disminuir el sabor amargo de la memantina que contienen.

Sin embargo presentan las siguientes limitaciones:

i) en el ejemplo 4) se indica que el tiempo de desintegración es aproximadamente 24 segundos (según ensayo USP (frente a similar determinación, los comprimidos descritos en la presente invención tienen solamente un tiempo de desintegración de 5 segundos)) La presencia de un comprimido en la cavidad bucal desintegrándose en el tiempo mencionado es molesta para todo individuo normal y constituye un inconveniente importante para todo paciente con problemas neurológicos o de disfagia.

ii) El documento menciona también la distribución de tamaño de las partículas del granulado que forma la

composición con sabor enmascarado (ejemplo 2 - Tabla 4). Según se describe: aproximadamente el 30% de las partículas enmascaradas tienen un tamaño de 0,5MM (500 micrones) el 47% tiene 0,297MM (297 micrones), el 8% tiene 0,250 MM (250 micrones), el 9% tiene 0,177 MM (177 micrones) y el resto tiene menor tamaño. Corresponde destacar que las partículas de mayor tamaño mencionadas, no son convenientes por cuanto a posteriori de la desintegración del comprimido en la cavidad son susceptibles de masticación involuntaria previa a la deglución y en consecuencia de la destrucción del recubrimiento que enmascara el sabor amargo de la memantina que contienen.

Corresponde destacar que la presencia de un comprimido en la cavidad bucal disgregándose durante aproximadamente 30 segundos es molesta para todo individuo normal y constituye un inconveniente importante para todo paciente con problemas neurológicos y disfagia. En consecuencia, los comprimidos de desintegración oral descritos en ambas patentes no constituyen una alternativa útil para los pacientes con disfagia.

La presencia de composiciones farmacéuticas bajo la forma de gotas ofrece otra opción frente a la disfagia tan frecuente de los pacientes con Alzheimer. Permite administrar memantina en solución sola o en mezcla con alimentos como indican J. Hernández Martín y colaboradores en su artículo previamente mencionado.

Pero la memantina en solución presenta un intenso y prolongado sabor amargo que determina el rechazo o no aceptación del producto por el paciente y exige enmascarar el sabor amargo con jaleas o alimentos de sabor agradable. Caso contrario, su aceptabilidad por el paciente es mínima o nula.

En consecuencia, hasta el momento no ha sido descrita una composición farmacéutica que contiene memantina con las siguientes ventajas y propiedades:

- a) que presente sabor agradable
- b) que no deje residuo molesto en la cavidad bucal
- c) que la composición sea de fácil deglución para el paciente
- d) que la composición simultáneamente ofrezca flexibilidad posológica. Esto es, que la misma composición resulte satisfactoria para iniciar el tratamiento con la dosis menor y que permita incrementar la posología hasta la dosis máxima o de mantenimiento como recomiendan habitualmente los médicos a sus pacientes con Alzheimer. En general, se recomienda comenzar el tratamiento con 5 mg/día durante la primera semana, elevar a 10 mg/día durante la segunda, a 15 mg/día durante la tercera y a 20 mg/día durante la cuarta semana del tratamiento u otros esquemas posológicos, pero en todos los casos con incrementos periódicos sucesivos. En consecuencia, la flexibilidad posológica de la composición farmacéutica es un aspecto práctico que merece especial consideración, pero que está ausente en los comprimidos orales disponibles comercialmente.
- e) que la composición pueda ser administrada en pacientes especiales a través de sonda para nutrición enteral en forma similar a su alimentación habitual.

Donde todos y cada uno de los aspectos descritos son de interés práctico para la administración satisfactoria y continuidad del tratamiento de pacientes con problemas neurológicos y disfagia.

Exposición de la invención

La invención tiene por objeto una premezcla de una composición farmacéutica de memantina para la administración oral caracterizada tal como se indica en la reivindicación 1. Las reivindicaciones dependientes indican formas alternativas o mejoras opcionales de la premezcla de acuerdo con la invención.

La invención también tiene por objeto una composición farmacéutica de memantina para la administración oral caracterizada por que comprende una premezcla de acuerdo con la invención. Las reivindicaciones dependientes indican formas alternativas o mejoras opcionales de la premezcla de acuerdo con la invención.

La invención tiene también por objeto unos procedimientos de preparación de la premezcla y la composición de acuerdo con la invención, caracterizados tal como se indica en las reivindicaciones independientes correspondientes. En cada caso, las correspondientes reivindicaciones dependientes indican formas alternativas o mejoras opcionales de los procedimientos de acuerdo con la invención.

Específicamente, un procedimiento preferido para preparar una premezcla según la invención está caracterizado por que comprende las etapas siguientes:

- a) preparar una mezcla homogénea de polvos formada por entre 90 y 91,5% en p/p total de la mezcla de celulosa microcristalina, entre 7 y 8,5% en p/p total de la mezcla de almidón de maíz pregelatinizado y entre

0,5 y 1,5% en p/p total de la mezcla de dióxido de silicio.

b) Preparar una suspensión homogénea que contiene entre 8,5 y 9,5%, preferentemente 9% de memantina a través de las etapas siguientes:

i) disolver la memantina con agitación en mezcla de etanol y agua (70/30),

ii) incorporar a la solución anterior sucesivamente 5 a 7% en peso y preferentemente 6,0% en peso de almidón pregelatinizado, entre 1 y 4% en peso, preferentemente 3,3% en peso de polietilenglicol 6000,

iii) agitar durante no menos de una hora hasta formar una suspensión homogénea; siendo los porcentajes en peso sobre el peso total de la suspensión.

c) Granular en lecho fluido y por top spray a temperatura inferior a 50°C la mezcla homogénea de polvos obtenida en a) con la suspensión que contiene la memantina obtenida en b).

d) recubrir los pellets formados con un primer recubrimiento preparado a partir de una suspensión en agua entre 10 y 30% p/v; preferentemente a 20% p/v de polivinilpirrolidona (PVP K30) por top spray a una temperatura de la mezcla inferior a 50°C.

e) recubrir los pellets obtenidos en d) con un segundo recubrimiento, por bottom spray, preparado a partir de una suspensión de recubrimiento que comprende entre 83,0 y 84,5% p/p, preferentemente 83,73% p/p, de alcohol isopropílico, entre 4,0 y 4,5% p/p, preferentemente 4,37% p/p, de agua, entre 10,0 y 10,5% p/p, preferentemente 10,35% p/p, de copolímero catiónico de dimetilaminoetil metacrilato, butil metacrilato y metil metacrilato y entre 1,3 y 1,7% p/p, preferentemente 1,55% p/p de estearato de magnesio a una temperatura entre 25 y 30°C durante todo el proceso,

f) pasar por una malla, preferentemente con un tamaño de malla de 710, para formar un granulado de pellets de memantina

g) mezclar entre 10 y 30 minutos,

- entre 74 y 85% p/p total de la premezcla del granulado obtenido en f),

- entre 4 y 7% p/p total de la premezcla de sucralosa

- entre 11 y 19 % p/p total de la premezcla de esencias;

h) y tamizar por un tamaño de malla de 710 micrones, descartando aglomerados.

Específicamente, un procedimiento preferido para preparar una composición farmacéutica de memantina para la administración oral según la invención está caracterizado por que comprende las etapas siguientes:

- preparar una mezcla homogénea de polvos tras pasar cada componente a través de un tamiz con un tamaño de malla, preferentemente de 710 micrones, formada con:

celulosa microcristalina entre 87 y 88%; preferentemente 87,70% p/p total de la mezcla de polvos

sucralosa entre 2,5 y 3,0%; preferentemente 2,56% p/p total de la mezcla de polvos;

esencia de menta piperita entre 1,80 y 2,0%; preferentemente 1,92% p/p total de la mezcla de polvos;

esencia de limón entre 7,7 y 8,0%; preferentemente 7,82% p/p total de la mezcla de polvos

- incorporar a la mezcla anterior de polvos entre 14 y 15% en peso, preferentemente 14,4% en peso de una premezcla preparada según la invención,

- mezclar y formar una masa homogénea,

- incorporar a la mezcla anterior azúcar en cantidad suficiente para obtener una mezcla final de polvos que contiene:

premezcla con memantina entre 3,5 y 4,0% p/p; preferentemente 3,84% p/p total de la composición

sucralosa entre 0,6 y 1% p/p total de la composición

esencia de menta piperita entre 0,6 y 0,7% p/p total de la composición

esencia de limón entre 2,1 y 2,3% p/p total de la composición

celulosa microcristalina entre 20,3 y 20,7% p/p total de la composición

azúcar entre 72 y 74% p/p; preferentemente 72,88% p/p total de la composición

- finalmente, acondicionar la mezcla de polvos anterior en sobres monodosis o bi-compartmentados de aluminio-aluminio o en frascos multidosis.

La presente invención resuelve en una sola composición farmacéutica todos los aspectos mencionados y de interés práctico para el paciente.

5 La composición se administra al paciente en forma de suspensión oral, ausente del sabor amargo de memantina mencionado y con partículas que contienen memantina de muy pequeño tamaño (el 90% con un diámetro medio inferior a 170 micrones que favorecen la normal deglución del paciente.

10 La composición farmacéutica es elaborada a partir de una novedosa premezcla que se caracteriza por:

- a) el tamaño pequeño de las partículas con memantina que contiene
- b) la suspensión de la premezcla en agua tiene sabor agradable
- c) y no forma aglomerados molestos en la cavidad bucal

15 A partir de la premezcla de uso común se elabora la composición de elección que se presenta bajo diversas formas. Ellas son:

a) como suspensión.

20 b) como polvo para la preparación de la suspensión con agua u otra bebida antes de la administración; y

c) como comprimidos de desintegración oral (ODT, que también pueden ser mono- o multianurados) para formar con agua la suspensión también en forma previa a la administración. Los citados comprimidos, gracias a su rápida desintegración en contacto con la saliva bucal, permiten su administración directa al paciente ya que la suspensión con la saliva comienza a formarse antes de los 10 segundos y en 15 segundos es una suspensión total que presenta sabor agradable y carece de partículas molestas. De esta manera se dispone de una alternativa adicional de suministro de la composición de acuerdo con la invención al paciente.

30 Todas estas formas son aptas para estar presentes en la cavidad bucal bajo la forma de suspensión que contiene las partículas con memantina. Además, todas las composiciones son fraccionables y contribuyen a la flexibilidad posológica que cada paciente bajo indicación médica necesita.

Todas ellas como suspensión comprenden las ventajas y propiedades indicadas anteriormente.

35 La composición farmacéutica de la presente invención, bajo la forma de suspensión, contiene preferentemente desde 1 a 3 mg/ml de memantina y preferentemente 2,5 miligramos por mililitro y carece de grumos o agregados molestos en la cavidad bucal.

40 Los comprimidos de desintegración oral (ODT) que poseen un tiempo de desintegración *in vitro* según ensayo USP, de solamente 5 segundos, cuya desintegración en la cavidad bucal comienza antes de los 10 segundos formando con la saliva una suspensión y muestran inesperadamente un tiempo de desintegración total en la cavidad bucal menor a 15 segundos, también demostraron que pueden ser administrados directamente al paciente y sin necesidad de administrar simultáneamente agua para facilitar su ingestión.

45 En The Cochrane Library, 2009 (Issue 2 Art no CD007209 Chischester, UK. John Wiley & Sons Ltd.) se menciona que el uso de alimentación enteral es frecuente para los pacientes con demencia avanzada que tienen ingesta nutricional deficiente. Los autores destacan que en una encuesta realizada en EEUU por Mitchell St. y otros (JAMA 2003, 02 de julio - 290 (1):73-80) el 34% de los 186.835 residentes de centros geriátricos con deterioro cognitivo avanzado fue alimentado con sonda. En Nutr. Hosp. 2006:21 (Supl. 4), 3-4 se menciona que la dificultad de deglución en algunos pacientes es tan importante que la nutrición enteral a través de sonda es la alternativa práctica más conveniente para su alimentación y administración de medicamentos. También que la mayor supervivencia de la población, los avances en nutrición enteral y las técnicas de colocación de sondas han facilitado la difusión de este tipo de alimentación y administración de medicamentos a través de sondas enterales y contribuyen a resolver la necesidad concreta de muchos pacientes. En el caso particular de medicamentos, se destaca que la obstrucción de la sonda por el medicamento es una complicación práctica frecuente. La molienda de comprimidos tal como se realiza en hospitales y domicilios y suspensión en agua no es una alternativa óptima en todos los casos. Frecuentemente se produce la obstrucción de la sonda por el tamaño de las partículas provenientes de dicha molienda.

60 Inesperadamente, la suspensión preparada a partir de la composición que se menciona en la presente invención y se describe en Parte Experimental demostró ser una alternativa novedosa y no mencionada previamente para la administración por sonda enteral de memantina y solamente factible por el pequeño tamaño de las partículas en suspensión que contienen memantina.

65 En las composiciones elaboradas con la premezcla de acuerdo con la invención el tamaño medio máximo de las

partículas es de 170 micrones (para el 90% de las partículas) en el caso de una suspensión formada por desintegración en agua de los comprimidos de rápida desintegración, y es aún menor en el caso de una suspensión o en el caso de una suspensión que se forma a partir del polvo para suspensión por incorporación de agua u otra bebida. Las partículas no obstruyen las sondas de alimentación enteral y permiten también la administración de memantina por esta vía a pacientes con severa disfagia. Tamaño de partículas que no se obtiene por la simple molienda en hospitales o domicilios de comprimidos orales que contienen memantina.

La invención describe en la Parte Experimental el procedimiento para preparar la premezcla específica y de uso común y la preparación posterior usando la premezcla mencionada de la composición farmacéutica con sabor agradable y pequeñas partículas que contienen memantina.

Para pacientes con Alzheimer que simultáneamente presentan diabetes se describe la preparación de la composición en ausencia de azúcar.

15 Descripción de las figuras

Se incluyen microfotografías de suspensiones en agua que contienen partículas con memantina de acuerdo con la presente invención y de la suspensión en agua de comprimidos orales disponibles comercialmente, previamente molidos, según práctica habitual de administración de comprimidos orales a pacientes con disfagia.

La elaboración de la composición para la administración al paciente bajo la forma de suspensión se describe en los ejemplos correspondientes.

Las microfotografías se tomaron utilizando Cámara Nikon Coolpix 4500 y Microscopio Optico Leitz Wetzler. El aumento utilizado fue de 100X y la observación se realizó en medio húmedo.

Figura 1: Corresponde a la suspensión proveniente de la desintegración en agua de comprimidos de desintegración oral (ODT).

Figura 2: Corresponde a la suspensión multidosis que contiene 1 mg/ml de memantina.

Figura 3: Corresponde a la suspensión de preparación previa a la administración o de preparación extemporánea.

Figura 4: Corresponde a la suspensión en agua formada con el polvo proveniente de la molienda de comprimidos orales convencionales.

Descripción detallada de unas formas de realización de la invención

40 Premezcla

El primer objeto de la presente invención comprende disponer de una premezcla totalmente ausente del sabor amargo de memantina que, ubicada directamente en la cavidad bucal, forma rápidamente con la saliva una suspensión que contiene partículas de pequeño tamaño que no alteran la deglución normal. Es decir, que los agregados o aglomerados, que la premezcla seca forma de una forma natural, tienen la particularidad de desintegrarse con la saliva en pocos segundos, por lo que no molestan en la cavidad bucal y se favorece su deglución. Esta premezcla permite la elaboración de una composición de acuerdo con la invención.

La novedosa premezcla de uso común se obtiene a través de dos etapas que incluyen las siguientes operaciones:

50 a) Preparar pellets que contienen memantina con sabor parcialmente enmascarado

Sobre una mezcla de polvos formada por celulosa microcristalina (Avicel PH 200), almidón pregelatinizado y dióxido de silicio (Aerosil 200), se incorpora en lecho fluido y por top spray a temperatura inferior a 50°C una suspensión homogénea en agua-etanol que contiene memantina previamente disuelta en la mezcla de solventes junto a almidón de maíz y polietilenglicol.

Posteriormente se aplica una suspensión al 20% de polivinilpirrolidona en agua y finalmente se recubre con una suspensión en alcohol isopropílico-agua que contiene copolímero catiónico de dimetilamino metil metacrilato, butilmetacrilato y metilmetacrilato (preferentemente Eudragit EPO) y estearato de magnesio por spray tangencial y a temperatura del producto comprendida entre 25 y 30°C.

Los pellets que se obtienen conservan parcialmente el sabor amargo de la memantina.

65 La novedosa disolución previa de memantina en agua-etanol aporta las siguientes ventajas:

- i) favorece la distribución homogénea de memantina sobre todas las partículas de la mezcla
- ii) elimina la presencia de memantina cristalina y más concentrada sobre algunas partículas de la mezcla. Inconveniente que ocurre con una mezcla física que contiene memantina al estado sólido o cristalino
- iii) aplicar la memantina previamente disuelta sobre toda la masa mejora la uniformidad de contenido de la composición farmacéutica que se va a elaborar.

Sin embargo, aún con las ventajas que ofrece una distribución homogénea de la memantina previamente disuelta, el enmascaramiento del sabor con el copolímero catiónico de dimetilaminoetil metacrilato, butil metacrilato y metil metacrilato (tipo Eudragit EPO) en el porcentaje aplicado, fue parcial y los pellets obtenidos conservaron parcialmente el sabor amargo de la memantina.

El copolímero Eudragit EPO es conocido por conservar el recubrimiento que produce a pH 5.0 o superior de la cavidad bucal y es útil para enmascarar sabores y se pierde en el pH ácido del estómago.

Experimentalmente se observó que tal recubrimiento no fue uniforme sobre todas las partículas que contienen memantina en su superficie y los pellets obtenidos conservaron parcialmente el sabor amargo característico de memantina.

La posibilidad de incrementar el porcentaje de Eudragit EPO para asegurar un enmascaramiento total del sabor amargo fue descartada inmediatamente, por cuanto provocaría disminución de la concentración de memantina en la masa y mayor tiempo de liberación del principio activo (memantina) al pH ácido del estómago, donde se absorbe el principio activo.

b) Preparar la premezcla exenta de sabor amargo, de uso común y preferentemente con sabor agradable

Con los pellets obtenidos en la etapa anterior (a) que tienen débil sabor amargo, se formó junto con una mezcla homogénea de polvos formada por sucralosa, esencia de menta piperita y esencia de limón, una masa homogénea mezclando el conjunto durante no menos de 30 minutos y preferentemente 60 minutos.

La presencia de sucralosa aún al estado sólido en la mezcla sorprendentemente determinó la ausencia total del sabor amargo proveniente de la memantina parcialmente enmascarada por Eudragit EPO. En forma no prevista previamente, la sucralosa aún incorporada al estado sólido presentó excelente velocidad de disolución en la saliva bucal incorporando en forma simultánea su alto poder edulcorante en la cavidad bucal y neutralizando el sabor amargo residual de la memantina contenida en los pellets. Es conocido que la sucralosa no altera los niveles de glucosa en sangre. Su presencia aporta capacidad edulcorante y no está contraindicada para pacientes diabéticos. En Federal Register: 21 CFR Part 172, Docket N° 87 F-0086, April 2, 1998 se indica que solamente el 11 al 27% de la sucralosa ingerida es absorbida el resto se elimina por heces y la fracción absorbida se elimina por orina.

También con sorpresa se observó que la incorporación simultánea de las esencias de menta piperita y limón determinó un sabor agradable a la premezcla, que contribuye a la fácil deglución de la composición que la contiene.

Los componentes mencionados (sucralosa y esencias) dieron origen a una premezcla no descrita hasta el momento que contiene memantina con sabor amargo totalmente enmascarado y donde la premezcla particularmente presenta sabor agradable. Precisamente por las esencias que contiene, además de la sucralosa.

El uso novedoso de sucralosa y las esencias como se mencionó permitió descartar el uso de mayor porcentaje de copolímero para enmascarar totalmente el sabor amargo de memantina en los pellets. Un incremento de contenido del copolímero simultáneamente incrementaría el tiempo de liberación del principio activo al pH ácido del estómago y afectaría negativamente el tiempo de liberación del principio activo de la forma farmacéutica que a posteriori se elaboran.

El inesperado enmascaramiento total del sabor amargo de memantina que se produce con sucralosa y las esencias seleccionadas que tiene además las siguientes ventajas prácticas

- a) la incorporación de la sucralosa y esencias al granulado con los pellets con sabor parcialmente amargo se realizó a través de una simple mezcla física sin complejidad tecnológica.
- b) La presencia de sucralosa y esencias no afectan la velocidad de liberación de memantina al pH estomacal,
- c) La premezcla obtenida está totalmente ausente del sabor amargo de memantina y tiene sabor agradable.

La premezcla obtenida presentó las siguientes características:

- 1) Incorporada a la cavidad bucal de voluntarios;

a) En pocos segundos posteriores a su incorporación dio origen a una suspensión con agradable sabor y libre de partículas o agregados molestos.

5 b) Se observó que la suspensión formada entre la premezcla y la saliva fue de fácil deglución.

2) En ensayo *in vitro* y determinación del tamaño de partículas por difracción láser se observó:

10 - que la premezcla seca suspendida en agua forma inicialmente agregados o grumos que, por suave agitación o aplicación de ultrasonido, rápidamente se desintegran y dan origen a una suspensión que contiene el 90% por partículas con tamaño inferior a 77 micrones.

15 La premezcla, por sus características y fácil deglución, demostró ser útil a la elaboración de composiciones farmacéuticas de administración oral al paciente bajo la forma de suspensión, donde la suspensión que se va a administrar es permanente, o bien, de preparación previa a la administración. Así por ejemplo, suspensiones monodosis o multidosis preparadas industrialmente y en condiciones de ser administradas, o bien, suspensiones también monodosis o multidosis de preparación previa a la administración por incorporación de agua y u otras bebidas.

20 Comprimidos

Otro objeto de la presente invención fue elaborar comprimidos de rápida desintegración con la premezcla mencionada, para formar la suspensión mencionada con agua en forma previa a la administración o por incorporación directa del comprimido en la cavidad bucal.

25 Como se indica con mayor detalle en la Parte Experimental la incorporación a la premezcla de uso común de un coprocesado formado por manitol, almidón, croscarmellosa sodio, sílice coloidal y sílice (Pharmabust 500 ®), povidona reticulada y finalmente estearilfumarato de sodio permitió obtener una mezcla de polvos que por simple compresión directa dio origen a comprimidos ranurados de rápida desintegración en presencia de agua o saliva.

30 Los comprimidos ranurados demostraron:

35 a) que presentan un tiempo de desintegración *in vitro* según ensayo descrito en USP 32 de solamente 5 segundos. Colocado el comprimido en la cavidad bucal su desintegración comienza antes de los 8 segundos y es total antes de los 15 segundos.

40 b) que la suspensión que forman los comprimidos ranurados en pequeño volumen de agua previa a la administración, o bien, por incorporación directa a la cavidad bucal tiene en ambos casos agradable sabor y la suspensión está exenta de partículas o agregados molestos para la cavidad bucal. Características que determinan su fácil deglución.

c) en voluntarios se confirmó que tales comprimidos de rápida desintegración ofrecen varias posibilidades prácticas de administración al paciente y que quedan a su elección. Ellas fueron:

45 - previa desintegración en pequeño volumen de agua y administración de la suspensión formada.

- previa desintegración en agua e incorporación de la suspensión formada a alimentos,

50 - previa desintegración en agua y administración de la suspensión formada por sonda de alimentación enteral, por ejemplo: tipo K108;

- y optativamente por incorporación directa a la cavidad bucal sin necesidad de administrar agua y donde con la saliva presente se forma rápidamente la suspensión de fácil deglución.

55 d) Que son fácilmente fraccionables por la ranura que tienen y permiten adecuar la posología de memantina a la necesidad del paciente.

60 Las alternativas de administración a los pacientes que ofrecen los comprimidos mencionados son prácticas, novedosas y no han sido descritas para otros comprimidos orales que contienen memantina y solamente factibles por la velocidad de desintegración y sabor que transmiten.

65 Industrialmente, la elaboración de los comprimidos ranurados de desintegración oral también conocidos bajo las siglas ODT, a partir de la premezcla de uso común es más simple y económica que la elaboración descrita en la bibliografía para comprimidos ODT con otros principios activos como tecnologías Flashtab, Wowtab, Orasolv, u otras. Todas ellas requieren equipos e instalaciones complejos.

Los comprimidos que se elaboran con la premezcla mencionada presentan mayor velocidad de desintegración que la recomendada por las autoridades regulatorias como Food and Drug Administration en EEUU que define que los comprimidos ODT deben tener un tiempo de desintegración *in vitro* de aproximadamente 30 segundos, o la European Pharmacopeia destaca que las formas farmacéuticas orodispersables deben tener un tiempo de desintegración inferior a 360 segundos. Estos tiempos son los suficientemente prolongados como para ser molestos para cualquier individuo y mucho más molestos para pacientes con Alzheimer que experimentan disfagia.

Polvo para suspensión

Otro objeto de la presente invención ha sido la preparación de polvo para formar una suspensión con agua u otra bebida previa a la administración al paciente.

En este caso por incorporación de celulosa microcristalina (Avicel CI 611), sucralosa, esencias y azúcar a la premezcla descrita, como se describe en la Parte Experimental, se obtuvo una mezcla final de polvos.

Posteriormente la mezcla final fue acondicionada en unidades monodosis en sobres de aluminio/aluminio, o bien, en frascos para la preparación extemporánea de la suspensión multidosis por simple incorporación de agua y agitación en forma previa a la administración al paciente.

Para pacientes con Alzheimer y diabéticos, también se preparó una mezcla final que fue acondicionada en forma similar pero sin azúcar.

La suspensión formada por incorporación de agua a los sobres monodosis demostró por Difracción Laser que el 50% de las partículas en suspensión tiene un diámetro de 60 micrones y el 90% es inferior a 120 micrones.

En voluntarios demostró que presenta agradable sabor, está exenta de partículas o agregados molestos en la cavidad bucal y resulta de sorprendente facilidad para su administración al paciente.

Suspensión

Otro objeto de la presente invención es la preparación de una suspensión permanente y multidosis a partir de la premezcla de acuerdo con la invención, según se describe en la Parte Experimental, que contiene sin ser limitante 1 mg a 3 mg de memantina por mililitro de suspensión, presenta sabor agradable y también es de fácil deglución.

Por difracción láser se demostró que la suspensión permanente presenta el 50% de las partículas con diámetro medio de 50 micrones y el 90% de las partículas con tamaño inferior a los 110 micrones.

La suspensión permanente ofrece flexibilidad posológica permitiendo adaptar la posología a la necesidad específica del paciente. Por ejemplo, comenzando con la dosis inicial recomendada de 5 mg/día hasta alcanzar los 20 mg/día con el mismo producto.

La suspensión permanente también se elaboró para pacientes con Alzheimer que tienen diabetes. En este caso, sin azúcar, el contenido de sucralosa puede ser incrementado si se desea.

La suspensión y las composiciones anteriormente mencionadas permiten en todos los casos la administración de memantina contenida en partículas en forma de suspensión oral de fácil deglución por la ausencia del sabor amargo de memantina, por el sabor agradable de la misma y por el pequeño tamaño de las partículas en suspensión

Administración de memantina en suspensión a través de sonda de nutrición enteral

Otro objeto de la presente invención es la administración de memantina en suspensión a través de sonda de nutrición enteral.

En forma inesperada la suspensión para administrar que se describe demostró una nueva alternativa para la administración de memantina a través de sonda de nutrición enteral, consecuencia directa del pequeño tamaño de todas las partículas que contienen memantina. En todas las formas para la administración de memantina en suspensión descritas se demostró que el diámetro medio de las partículas es inferior a 170 micrones, tamaño que no se obtiene por la simple molienda en hospitales o domicilios a partir de comprimidos orales que contienen memantina. Este tamaño de partículas está presente tanto en la suspensión ya preparada como en el polvo para formar la suspensión por incorporación de agua y también en la suspensión para administrar proveniente de la desintegración en agua de los comprimidos de rápida desintegración.

Sin ser limitativos, los siguientes ejemplos descritos en la Parte Experimental ilustran la forma de poner en práctica la presente invención.

Parte experimental

Ejemplo I: Premezcla de uso común a la composición farmacéutica de elección.

5 La preparación de la premezcla se realizó según la siguiente secuencia de etapas y operaciones:

Etapas I: Preparación de pellets que contienen memantina con sabor amargo parcialmente enmascarado.

La secuencia fue:

10

a) Mezclar en mezclador cúbico.

- | | | | |
|----|--|------------|-------------|
| 15 | - Aerosil 200 (dióxido de silicio) | 8 gramos | (1,0% p/p) |
| | - Almidón pregelatinizado | 68 gramos | (8,5% p/p) |
| | - Avicel PH 200 (celulosa microcristalina) | 724 gramos | (90,5% p/p) |

a 25 rpm durante no menos de 10 minutos.

Donde:

20

- 1) el 50% de las partículas de AVICEL PH 200 presentan un tamaño superior a 150 micrones
- 2) el Aerosil 200 presenta un tamaño de partícula de 7-16 micrones pero tiene capacidad de formar agregados de 10 a 200 micrones
- 25 3) el almidón pregelatinizado presenta una distribución de tamaño de partículas comprendido entre 30-150 micrones

25

b) Paralelamente preparar una suspensión que contiene:

30

- | | | | |
|----|-----------------------------------|------------------|-------------|
| 35 | - Agua | 1450 gramos | (57,2% p/p) |
| | - Etanol | 621,5 gramos | (24,5% p/p) |
| | - Memantina | 229,1 gramos | (9,0% p/p) |
| | - Almidón de maíz pregelatinizado | 152,13 gramos | (6,0% p/p) |
| | - Polietilenglicol | 6000 83,7 gramos | (3,3% p/p) |

disolviendo la memantina en la totalidad del solvente formado por agua-etanol, incorporando sucesivamente el polietilenglicol y almidón pregelatinizado bajo agitación durante no menos de 1 hora y hasta obtener una suspensión homogénea.

40

c) Granular en lecho fluido Chongqing DLP 3/5 por top spray la mezcla de polvo a) con la suspensión b) conservando la agitación de la suspensión durante todo el proceso y la temperatura de la mezcla de polvos inferior a 50°C.

45

d) Recubrir en lecho fluido la mezcla anterior c) por top spray con una suspensión al 20% de polivinilpirrolidona (PVP K 30) en agua y obtener un primer granulado que contiene memantina.

e) Preparar una segunda suspensión de recubrimiento formada por:

50

- | | | | |
|--|-------------------------|---------------|--------------|
| | - Alcohol isopropílico | 2227 gramos | (83,73% p/p) |
| | - Agua | 116,23 gramos | (4,37% p/p) |
| | - Eudragit EPO | 275,28 gramos | (10,35% p/p) |
| | - Estearato de magnesio | 41,22 gramos | (1,55% p/p) |

55

y recubrir 1266 gramos de los pellets anteriores d) en lecho fluido por bottom spray (también denominado sistema Wurster) o spray tangencial a temperatura del producto comprendida entre 25 y 30°C.

Se obtuvieron 1550 gramos de pellets.

60

Los pellets obtenidos presentaron las siguientes características:

- a) Sabor de memantina, parcialmente enmascarado pero, se percibe en ellos ligero sabor amargo.
- b) El contenido de memantina fue de 13,3 %

65

A través de 3 operaciones sucesivas con el mismo procedimiento descrito demostraron que el contenido de

memantina en los pellets con sabor parcialmente enmascarado oscila entre 12,0 y 14,6%.

Etapa II: Formar con los pellets anteriores una premezcla exenta del sabor amargo de memantina, con sabor agradable y de uso común a la elaboración de la composición farmacéutica de elección.

5

Específicamente:

a) Previo pasaje por tamiz de malla 710 micrones fueron incorporados y mezclados en mezclador cúbico durante 10 minutos:

10

- | | | |
|-----------------------------|---------------|-------------|
| - Sucralosa | 66,85 gramos | (5,21% p/p) |
| - Esencia de menta piperita | 74,88 gramos | (5,84% p/p) |
| - Esencia de limón | 140,39 gramos | (11% p/p) |

15

b) La mezcla obtenida se incorporó junto con 1000 gramos de granulado con sabor parcialmente enmascarado preparado según la Etapa I anterior en mezclador. Se mezcló durante 30 minutos.

Obtenido: 1282,1 gramos.

20

c) Tamizar por malla 710 y descartar aglomerados.

La premezcla obtenida presentó las siguientes características:

25

a) Sustancial ausencia del sabor amargo de la memantina que contiene y presencia de suave sabor agradable correspondiente a las esencias que contiene.

b) El contenido de memantina fue de 10,4%.

30

c) Suspendidos 0,9 gramos de premezcla en 10 ml de agua por difracción láser en equipo Malvern Mastersizer 2000 bajo las siguientes condiciones: velocidad de Pump/Stir; 2800 p.m., índice de refracción: IR Standard 0,01, IR Agua purificada: 1,33; modelo de análisis general Purpouse, obscuración: 15,0-20.0%; tiempo de estabilización de la muestra: 1 minuto y duración de la medida: 5 segundos, y considerando que D (0,90) significa el tamaño de partículas por debajo del cual se encuentra el 90% de la muestra se observó:

35

i. Que el 90% de los aglomerados de partículas que se forman por suspensión en agua presentan un tamaño inferior a 1454 micrones (D (0,90) = 1454 micrones).

40

ii. Pero por simple agitación o con aplicación previa de ultrasonido durante 1 minuto se produce la desaglomeración de las partículas de la suspensión anterior y se confirma que el 90% de las partículas de la premezcla presenta un tamaño inferior a 77 micrones (D 0,90 = 76,9 micrones). Tamaño no molesto en la cavidad bucal. Sorprendentemente, aun partiendo de ingredientes originales como materia prima cuyo tamaño de partícula es mayor a 150 micrones se obtiene un producto final, la premezcla en donde el 90% de las partículas posee tamaño inferior a 77 micrones; este resultado final es consecuencia inesperada del procedimiento (mezclado, granulación con la presencia de agua-etanol-recubrimiento con suspensión acuosa de PVP, etc.) y no del tamaño de las partículas de los excipientes originales.

45

d) Sorprendentemente, ubicada la premezcla en la cavidad bucal de voluntarios, la suspensión que se forma con la saliva se desagrega inmediatamente y no permanecen partículas molestas en la cavidad bucal.

50

e) Ensayos de disolución:

1) En la cavidad bucal y medio similar a la saliva.

55

La desagregación de los aglomerados de partículas de la premezcla en contacto con agua y agitación o con la saliva es inmediata

- es una característica novedosa e imprevista que junto con el enmascaramiento total del sabor desagradable de memantina, el aporte de sabor agradable y el pequeño tamaño de las partículas permiten la elaboración fácil de las composiciones que se describen

60

Según la bibliografía el pH de la saliva está comprendido entre 5,4 y 6,1 en condiciones basales, alcanza por estimulación hasta 7,8 (Kalantzi *et al* Pharm. Res, 23(19 (2006) (613-617) y el volumen de saliva presente en la cavidad bucal es inferior a 2,0 ml. (F. Lagerlof *et al*, J. DENT. RES. 63 (5) (1984); 618-621) aun cuando la producción de saliva diaria es superior a los 1000ml.

65

No existe un criterio uniforme en la bibliografía para la determinación de la cantidad de principio activo que se

disuelve en la cavidad bucal. Las técnicas analíticas descritas en la bibliografía para la determinación de la solubilidad de principios activos en condiciones similares a la saliva utilizan volúmenes muy superiores al volumen de la saliva presente en la cavidad bucal. Así por ejemplo, se menciona un volumen de disolución comprendido entre 100 y 900 ml. Los resultados naturalmente son orientativos y útiles aun cuando el porcentaje de disolución que determinan tales procedimientos es superior a la disolución que ocurre en el pequeño volumen de saliva presente en la cavidad bucal.

En nuestro caso se siguieron las condiciones mencionadas en la Farmacopea Japonesa XV, Dissolution Medium N° 2, pH 6,8; 500 ml a 50 rpm.

Sorprendentemente la premezcla demostró:

- A los 15 segundos: ausencia de memantina disuelta
- A los 30 segundos se disolvió solamente el 5% de la memantina presente en la premezcla y
- A los 60 segundos se disolvió solamente el 14%.

Las determinaciones solamente se realizaron hasta los 60 segundos, el tiempo máximo que se puede considerar razonablemente para la presencia de una suspensión en la cavidad bucal sin deglución involuntaria de la misma.

Los resultados analíticos obtenidos *in vitro* fueron claramente compatibles con los ensayos que demostraron en voluntarios la ausencia de sabor de la premezcla ubicada en la cavidad bucal.

2) Disolución de la memantina de la premezcla a pH gástrico

Se realizó bajo las siguientes condiciones: Medio 900ml de fluido gástrico simulado (0,1 N de ácido clorhídrico con cloruro de sodio (solución en agua al 2%); paleta a 75 rpm (según USP 38).

Los resultados demostraron alta velocidad de liberación de memantina a partir de la premezcla alcanzando el 94% en solamente 15 minutos. Valor muy superior al establecido por USP 38 para comprimidos de desintegración oral de memantina, para los cuales establece que la composición a los 45 minutos debe liberar al menos el 80% de la memantina que contiene.

Ambas determinaciones de disolución de memantina presente en la premezcla, no descritas previamente en la técnica, aseguran la ausencia de sabor desagradable en la cavidad bucal e inmediata liberación de memantina en el medio estomacal.

La ausencia del sabor desagradable de memantina y el pequeño tamaño medio de las partículas que la contienen determinaron de una forma no prevista previamente, la posibilidad de utilizar la premezcla descrita en la elaboración de composiciones farmacéuticas para ser administradas al paciente bajo la forma de suspensión. Sin ser limitante como suspensión, o bien, como suspensión de preparación previa a la administración. E inclusive, aplicar la premezcla por sus características favorables a la preparación de comprimidos de rápida desintegración que forman la suspensión en pocos segundos con la saliva de la cavidad bucal.

Ejemplo II:

A partir de los pellets obtenidos en la etapa I del ejemplo I, se prepararon las siguientes premezclas exentas del sabor amargo de memantina, con sabor agradable y de uso común para la elaboración de la composición farmacéutica de elección siguiendo la técnica de la etapa II del ejemplo I.

Específicamente:

- a) Previo pasaje por tamiz de malla 710 micrones fueron incorporadas y mezcladas en mezclador cúbico durante 10 minutos sucralosa y las siguientes esencias:

	IIA	IIB	IIC	IID	IIE	IIF
Sucralosa	66,85g.	66,85g.	66,85g.	66,85g.	66,85g.	66,85g.
Esencia de menta piperita	74,88g					
Esencia de limón	140,39g					
Esencia de cereza		140,50g				
Esencia de frambuesa			140,50g			
Esencia frutal				140,50g		
Esencia de pomelo					140,50g	
Esencia lima-limón						140,50g
Peso total de la premezcla	1282,1g	1207,3g	1207,3g	1207,3g	1207,3g	1207,3g

b) La mezcla obtenida se incorporó junto con 1000 gramos de granulado con sabor parcialmente enmascarado preparado según la Etapa I anterior en mezclador. Se mezcló durante 30 minutos.

c) Tamizar por malla 710 y descartar aglomerados.

5

Todas las premezclas obtenidas con las distintas esencias demostraron:

a) ausencia del sabor amargo característico de la memantina que contienen

10

b) ubicadas en la cavidad bucal de voluntarios formaron con la saliva rápidamente una suspensión ausente de partículas molestas en la cavidad bucal y con sabor agradable.

Ejemplo III: Comprimidos ranurados de rápida desintegración en agua para formar una suspensión de fácil administración oral o por sonda de alimentación enteral tipo K –180

15

Los comprimidos por su rápida desintegración y formación de la suspensión con la saliva presente en la cavidad bucal son también optativamente administrados de forma directa.

Fueron elaborados según la siguiente secuencia:

20

A 95,89 gramos (38,36% p/p) de premezcla obtenida de acuerdo al Ejemplo I anterior, previo pasaje por tamiz, 710 micrones se les incorporaron en mezclador cúbico.

- 133,7 gramos de Pharmabursth ® 500 (53,48% p/p)
- 15,0 gramos de povidona reticulada (Kollidon CD) (6,0% p/p)
- 0,4 gramos de esencia de menta piperita (1,76% p/p)

25

y se mezcló durante 15 minutos.

Donde el excipiente denominado Pharmabursth 500 corresponde a mezcla de SPI Pharma disponible comercialmente y formada por: manitol, sorbitol, maltitol, crospovidona, copovidona y dióxido de silicio y la povidona reticulada de elección fue Kollidon CD.

30

Posteriormente se incorporaron a la mezcla anterior 5,0 gramos (2% p/p) de estearil fumarato de sodio (Pruv), previamente tamizados por tamiz de 250 micrones y se mezcló durante 5 minutos adicionales.

35

La mezcla final obtenida se comprimió en compresora marca Píccola usando punzón redondo ranurado, de 9 mm de diámetro, con un peso medio de 250 mg.

40

Se obtuvieron 990 comprimidos.

Características:

a) Peso medio: 250 mg (268,75 – 231,25).

45

b) Contenido de memantina: 9.6-9.8 mg.

c) El tiempo de desintegración in vitro según ensayo descrito en USP 32 fue de 5 segundos.

50

d) Por el mismo procedimiento descrito fueron elaborados comprimidos que contienen 5 mg de memantina y comprimidos ranurados que contienen 20 mg de memantina.

e) Disolución. Ensayos de disolución de la memantina contenida en los comprimidos de desintegración oral (ODT)

55

Se determinó el porcentaje de disolución de memantina en medios correspondientes al pH de las cavidades bucal y gástrica bajo las siguientes condiciones:

1) Disolución a pH de la cavidad bucal

60

El ensayo se realizó según la Farmacopea Japonesa XV: Dissolution Medium N° 2; pH 6,8 - 500ml, paletas, 50 r.p.m..

Se realizaron dos determinaciones y el porcentaje medio de ambas indicó que la disolución de memantina fue

65

0% a los 15 segundos,

5% a los 30 segundos, y
16% a los 60 segundos.

2) Disolución a pH gástrico

El ensayo se realizó según USP 38: Fluido Gástrico simulado 900ml; pH 1,2; canastillo, 100 r.p.m..

Se realizaron dos determinaciones y el porcentaje medio de ambas indicó que la disolución de memantina fue:

95% a los 15 minutos,
96% a los 30 minutos, y
98% a los 45 minutos.

Conclusiones:

1) La disolución de memantina proveniente de los comprimidos a pH similar al bucal es nula o mínima, en particular, cuando el volumen del medio de disolución (500ml) usado en el ensayo fue muy superior al volumen habitual de saliva presente generalmente en la cavidad bucal (2ml). El resultado es absolutamente compatible con el ensayo en voluntarios que confirmaron ausencia de sabor amargo característico de memantina cuando los comprimidos se ubican y desintegran en la cavidad bucal.

2) La disolución de memantina a un pH similar a pH gástrico demostró alta velocidad de disolución (a los 15 minutos 95%) contribuyendo a la absorción gastrointestinal del principio activo y es significativamente mayor a la indicada por USP con el mismo ensayo para los presentes comprimidos que contienen memantina (no menos de 80% a los 30 minutos).

f) En 10 voluntarios se determinó:

1) Que el tiempo de desintegración en la cavidad bucal comienza antes de los 10 segundos y la desintegración es total antes de los 15 segundos.

2) Que la mezcla resultante de la desintegración del comprimido en la cavidad bucal carece del sabor amargo de la memantina que contiene y la suspensión que se forma presenta sabor agradable.

3) Que no se forman partículas o agregados molestos en la cavidad bucal a posteriori de la desintegración del comprimido.

4) Que la suspensión que se forma en la cavidad bucal por incorporación del comprimido de rápida desintegración (ODT) es de fácil ingestión.

g) Formas de administración de los comprimidos ranurados. Sorprendentemente, los comprimidos obtenidos, administrados a 10 voluntarios, gracias a su rápida desintegración, ausencia de residuo molesto en la cavidad bucal y sabor agradable permitieron distintas modalidades de administración. Ellas fueron:

1) Desintegración en pequeño volumen de agua (5 a 10 mililitros) y administración de la suspensión formada.

2) Desintegración en pequeño volumen de agua e incorporación a alimentos.

3) Por ingestión directa y sin necesidad de administrar agua, consecuencia de la significativa velocidad de desintegración en la saliva bucal y ausencia de partículas molestas.

El pequeño tamaño de las partículas presentes en la suspensión que se forma por desintegración del comprimido en agua, también permitió evaluar *in vitro* la posibilidad de administrar la suspensión a través de sonda de alimentación enteral. La suspensión formada no produce obstrucción de la sonda.

h) Flexibilidad posológica de los comprimidos ranurados. Los comprimidos ranurados (ODT) con 10 mg de memantina demostraron ser particularmente útiles para el comienzo del tratamiento de los pacientes y posterior aumento de la dosis diaria. Así, por ejemplo: iniciando el tratamiento con medio comprimido diario (5 mg/día) y posteriormente continuando respectivamente con un comprimido entero (10 mg/día), un comprimido y medio (15 mg/día) o 2 comprimidos (20 mg/día).

i) Ensayo clínico. La administración de los comprimidos de rápida desintegración a 26 pacientes ancianos permitió confirmar la posibilidad de administración de los comprimidos bajo modalidades originales y no descritas previamente. De los 26 pacientes incorporados al ensayo, 12 comenzaron su tratamiento con los

comprimidos de rápida desintegración (ODT) y los otros 14 pacientes estaban en tratamiento previo con comprimidos disponibles comercialmente que también presentan similar contenido de memantina. Los resultados fueron:

- 5 1) En 5 pacientes que requieren habitualmente alimentación por sonda enteral, los comprimidos previa desintegración en 10 mililitros de agua y suave agitación fueron administrados a través de sonda de alimentación enteral tipo K-108.
- 10 - No se observó obstrucción alguna de la sonda a través de todas las administraciones realizadas en cada paciente, incluyendo pacientes con más de 30 días de tratamiento. Consecuencia directa del pequeño tamaño de las partículas en suspensión que contienen memantina.
- 15 - Se observó una diferencia significativa con la suspensión formada previa molienda y suspensión en agua de comprimidos orales comercialmente disponibles que frecuentemente determinaron la obstrucción de sondas e impidieron la administración por esta vía.
- 2) En 14 pacientes se administró la suspensión formada por desintegración previa del comprimido en un pequeño volumen de agua o jugo de frutas (10 a 20 mililitros). Los resultados indicaron:
- 20 a) La aceptación de todos los pacientes fue muy buena y consecuencia del sabor agradable de la suspensión, el pequeño tamaño de las partículas que contiene y la ausencia de aglomerados molestos en la cavidad bucal.
- 25 b) Ningún paciente manifestó intolerancia durante la administración.
- c) En pacientes con trastornos de deglución el beneficio fue notable y reconocido por los pacientes y médicos.
- 30 d) En pacientes que habitualmente reciben su medicación a través de sondas nasogástricas o nasoentéricas la suspensión formada a partir de los comprimidos mencionados ofreció una nueva y simple alternativa para la administración oral de memantina.

35 Ambas formas o modalidades de administración mencionadas para los comprimidos de rápida desintegración en agua o bebidas demostraron ser novedosas, simples y más convenientes para administrar memantina a pacientes con problemas de deglución que los comprimidos orales disponibles comercialmente.

Ejemplo IV: Elaboración de polvo para la administración bajo la forma de suspensión, previa incorporación de agua u otras bebidas en unidades posológicas monodosis

40 Previo paso por tamiz malla 710 se incorporaron sucesivamente a una mezcladora en V.

- 45 - 510,4 gramos de Avicel Cl 611 (87,70% p/p).
 - 14,92 gramos de sucralosa (2,56% p/p).
 - 11,20 gramos de esencia de menta piperita (1,92% p/p).
 - 45,53 gramos de esencia de limón Durarome (7,82% p/p).

Y se mezcló durante 10 minutos a 25 r.p.m.

50 A la mezcla anterior se le incorporaron 95,89 gramos (14,14% p/p) de la premezcla que contiene memantina y previo pasaje por malla 710 micrones, que fueron elaborados según lo descrito en Ejemplo I. Se mezcló durante 10 minutos adicionales. Finalmente, se incorporaron 1822 gramos (72,78% p/p) de azúcar conservando la velocidad de mezclado durante otros 15 minutos.

Obtenido: 2500 gramos.

55 El polvo para suspensión elaborado fue acondicionado en sobres de aluminio/aluminio con un peso medio de 2,5 gramos y un contenido de memantina de 10 mg por unidad.

60 En ensayo posterior y con similar procedimiento la mezcla obtenida fue acondicionada en frascos monodosis con igual contenido y peso con capacidad suficiente para la incorporación de agua y agitación previa a la administración bajo la forma de suspensión oral.

Características:

65 La suspensión formada por incorporación del contenido de un sobre con 10 mg de memantina en 5 a 10 mililitros de agua presentó sabor agradable y ausencia de partículas o aglomerados molestos en la cavidad bucal.

Sobres bicompartimentados que contienen 10 y 20 mg de memantina fueron preparados por el mismo procedimiento.

5 **Ejemplo V: Elaboración de polvo para la administración bajo la forma de suspensión, previa incorporación de agua y ausente de azúcar que contiene memantina para pacientes con diabetes y disfagia en unidades posológicas monodosis o multidosis.**

10 Previo paso de cada componente por tamiz malla 710, fueron incorporados sucesivamente a la mezcladora en V.

- 510,4 gramos de Avicel Cl 611 (87,70% p/p).
- 14,92 gramos de sucralosa (2,56% p/p).
- 11,20 gramos de esencia de menta piperita (1,92% p/p).
- 45,53 gramos de esencia de limón Durarome (7,82% p/p).

15 y se mezclaron durante 10 minutos a 25 r.p.m.

A la mezcla anterior, previo pasaje por malla 710, se le incorporaron 95,89 gramos (14,14% p/p) de la premezcla de uso común que contiene memantina y que fue elaborada según lo descrito en Ejemplo I. Se mezcló durante 10 minutos adicionales.

Obtenido: 678 gramos.

25 El polvo para suspensión elaborado fue acondicionado en pequeños sobres de aluminio/aluminio con un peso medio de 678 miligramos y un contenido de memantina de 10 mg por unidad.

En ensayo posterior y similar al descrito el polvo obtenido fue acondicionado en pequeños sobres de aluminio/aluminio con un peso medio de 1,356 gramos y un contenido de memantina de 20 mg por unidad.

30 En operaciones posteriores y con el polvo obtenido se prepararon presentaciones con 10 y 20 miligramos de memantina acondicionadas en sobres de aluminio/aluminio bicompartimentados. Estas presentaciones bicompartimentadas permiten administrar al paciente optativamente 5 o 10 miligramos de memantina, o bien, 10 o 20 miligramos de acuerdo al tratamiento indicado.

35 La ausencia de azúcar hace recomendable la composición a pacientes con Alzheimer y diabetes.

Ejemplo VI: Preparación de suspensión permanente multidosis y fraccionable que contiene memantina

Se preparó de acuerdo con la siguiente secuencia de operaciones:

40 A 2000 gramos de polvo para suspensión elaborados de acuerdo con el Ejemplo III, fueron incorporados 9,6 gramos de metilparabeno y 1,2 gramos de propilparabeno como agentes conservantes en mezcladora en V a 25 r.p.m. durante 10 minutos. La mezcla anterior se fraccionó y acondicionó en frascos de vidrio de 150 ml con un contenido medio de 25 gramos de mezcla por frasco y un contenido medio en memantina de 100 mg por unidad.

45 Tras la incorporación de 100 ml de agua y agitación, las unidades presentaron:

- a) La formación de una suspensión homogénea y de agradable sabor.
- b) Con un contenido de 1 mg de memantina por ml de suspensión.
- 50 c) Incorporada la suspensión a la cavidad bucal no se observaron partículas o agregados molestos y fue de fácil deglución.
- d) Conservada la suspensión en nevera durante 6 meses se mantuvo estable, no se alteró el contenido de memantina, no se modificó la suspendibilidad de la suspensión y tampoco el sabor agradable.
- 55 e) La suspensión fue fácilmente fraccionable de acuerdo a la posología indicada y con una concentración de memantina de 1 miligramo/mililitro.
- 60 f) Por difracción láser se observó que la suspensión presenta el 50% de las partículas con un diámetro medio de 50 micrones y el 90% de las partículas con un diámetro medio inferior a 110 micrones.

En operaciones posteriores y con similar procedimiento fueron preparadas suspensiones que contienen 1 a 3 miligramos por mililitro de memantina y preferentemente 2,5 miligramos por mililitro.

Ejemplo VII: Preparación de suspensión permanente y multidosis que contiene memantina y no contiene azúcar preferentemente para pacientes con Alzheimer y diabetes

A 284 gramos de la premezcla que contiene memantina, obtenida en el Ejemplo I, fueron incorporados, previo pasaje por tamiz de 710 micrones:

- 510,4 gramos de Avicel CL 611 (60,8% p/p)
- 4,93 gramos de sucralosa (0,6%p/p)
- 24,5 gramos de esencia de limón tipo Durarome (2,92% p/p)
- 14,4 gramos de metilparabeno (0,16 % p/p)
- 1,8 gramos de propilparabeno (0,21% p/p)

y se mezcló durante 15 minutos en mezcladora en V a 25 r.p.m.

Finalmente, la mezcla anterior se fraccionó y acondicionó en frascos de vidrio de 175 ml con un contenido medio de 8,44 gramos de mezcla por frasco y un contenido medio en memantina de 300 mg. Tras la incorporación de la cantidad suficiente para 120 ml de agua y agitación, las unidades presentaron:

- a) La formación de una suspensión homogénea y de agradable sabor.
- b) Con un contenido de 2,5 mg de memantina por ml de suspensión.
- c) Que no contiene partículas molestas cuando se incorpora a la cavidad bucal y es de fácil ingestión.
- d) Que conservada en nevera durante 6 meses la suspensión se mantiene estable, no se altera el contenido de memantina, no se modifica su suspendibilidad y tampoco el sabor agradable.
- e) La composición por la ausencia de azúcar es apta para pacientes diabéticos.
- f) La suspensión es fácilmente fraccionable de acuerdo con la posología indicada en cada caso.

Ejemplo VIII: Comportamiento de la composición farmacéutica de memantina de administración oral bajo la forma de suspensión y tamaño de las partículas que contiene que contribuyen a facilitar su deglución

Se prepararon las siguientes muestras para comparar el comportamiento de cada suspensión.

Muestra I – Correspondiente a comprimidos ranurados de desintegración oral. Los comprimidos fueron elaborados según se describe en Ejemplo II anterior. El comprimido se colocó en un vaso de vidrio, se incorporaron 10 ml de agua, se agitó y formó la suspensión.

Muestra II – Correspondiente a una suspensión multidosis que contiene 1 mg/ml de memantina. La suspensión permanente se elaboró de acuerdo con el Ejemplo V y se usó directamente durante la comparación con las otras muestras.

Muestra III – Correspondiente a una suspensión en agua de preparación previa a la administración o suspensión de preparación extemporánea. El polvo para suspensión de preparación extemporánea se preparó de acuerdo con el Ejemplo III anterior. El contenido de una unidad monodosis fue suspendida en (10 ml) de agua formando la suspensión.

Muestra IV – Correspondiente a comprimidos orales comerciales (marca Lucidex – Laboratorios Bagó S.A. – lote AVPN) previamente molidos. Los comprimidos fueron molidos y suspendidos en agua –siguiendo la modalidad de uso frecuente en domicilios y hospitales para la administración de comprimidos a pacientes con Alzheimer con dificultades de deglución.

Estudios y resultados

Microfotografías:

Se tomaron microfotografías de cada una de las suspensiones anteriores (Muestras I, II, III y IV) utilizando Cámara Nikon Coolpix 4500 y microscopio óptico Leitz Wetzlar. El aumento utilizado fue de 100X y la observación en medio húmedo.

En las microfotografías de las Figs. 1, 2 y 3 (que corresponden a las Muestras I, II y III, respectivamente) se observa que la mayoría de las partículas tiene un tamaño inferior a los 50 micrones y solamente algunas partículas o aglomerados tienen tamaño ligeramente superior a los 50 micrones.

En la microfotografía de la figura 4 (que corresponde a la Muestra IV) se observa que el tamaño de partículas o aglomerados es notablemente superior a los anteriores. La mayoría de las partículas o agregados son irregulares, presentan un tamaño tres o cuatro veces mayor en relación al referente de 50 micrones ubicado en la parte inferior de la microfotografía. Solamente algunas partículas aisladas presentan un tamaño inferior a los 50 micrones.

5

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULAS POR DIFRACCIÓN LASER

Se realizó en equipo Malvern Mastersizer 2000 bajo las siguientes condiciones:

10 Dispersante: agua – Velocidad de Pump/Stirr: 2800 rpm – Índice de refracción: IF Franhoufer, IR agua purificada: 1,33 – Modelo de Análisis: general purpose – Obscuración: 15,0-20,0% - Tiempo de estabilización de la muestra: 1 minuto – Duración de la medida: 5 segundos.

Los resultados fueron:

15

Muestras	D (0,1)	D (0,5)	D (0,9)
I comprimidos	11,454	50,516	147,090
I duplicado	9,925	50,954	160,261
II suspensión	17,494	44,732	93,703
II duplicado	14,218	43,106	98,281
III polvo para suspensión	20,736	55,206	110,326
III duplicado	23,420	54,845	105,475
IV LUCIDEX®	17,850	94,214	211,624
IV duplicado	16,898	93,954	217,182

Para memantina en suspensión (Muestras I, II y III) los valores del parámetro D (0,50) indicaron que el 50% de las partículas presenta un diámetro del orden de los 50 micrones.

20 La suspensión de memantina preparada en el momento por desintegración en agua de los comprimidos ranurados (Muestra I) presentó el 50% de las partículas con un diámetro medio inferior a 50 micrones y el 90% con un diámetro medio inferior a los 160,2 micrones.

25 Para memantina en suspensión (Muestra II) el parámetro D (0,5) indicó que el 50% de las partículas está en el orden de los 45 micrones y el 90% de las partículas es inferior a 100 micrones conforme al parámetro D (0,90).

30 Para memantina en suspensión preparada en el momento a partir del polvo para suspensión e incorporación de agua (Muestra III) la determinación indicó que el 50% de las partículas tiene un diámetro aproximado de 55 micrones y el 90% es inferior a 110 micrones.

La suspensión de memantina formada por molienda de comprimidos disponibles comercialmente para administración oral e incorporación de agua (Muestra IV) difiere significativamente de los valores anteriores. Concretamente:

35 - El 50% de las partículas presentó un diámetro superior a los 90 micrones (D 0,5) y el 90% inferior a 211 o 217 micrones.

40 - Prácticamente el tamaño de las partículas que se forman por molienda de comprimidos orales disponibles comercialmente suspendidos en agua es el 100% mayor al de las partículas de las suspensiones que la presente invención describe.

REIVINDICACIONES

1. Premezcla de una composición farmacéutica de memantina para la administración oral caracterizada por que comprende:

i) entre 74 y 85% en p/p total de la premezcla de un granulado de pellets que comprende memantina entre 10 y 15% en p/p total de la premezcla; almidón de maíz pregelatinizado, dióxido de silicio y celulosa microcristalina, recubiertos con:

i.1) un primer recubrimiento de polivinilpirrolidona, y

i.2) un segundo recubrimiento que comprende entre 80 y 95%; preferentemente 87%, en p/p total del recubrimiento, del recubrimiento de copolímero catiónico de dimetilaminoetil metacrilato, butil metacrilato y metil metacrilato y entre 5 y 20%, preferentemente 13%, en p/p total del recubrimiento, del recubrimiento de estearato de magnesio;

ii) entre 4 y 7% en p/p total de la premezcla de sucralosa;

iii) entre 11 y 19 % en p/p total de la premezcla de esencias;

en la que todos los componentes presentan un tamaño de partícula inferior a 710 micrones,

en la que, en presencia de agua, 90% de las partículas en suspensión presentan un diámetro medio inferior a 170 micrones,

en la que, según el ensayo de disolución en la Farmacopea Japonesa XV, la disolución de memantina a un pH similar al pH en la cavidad bucal, a los 15 segundos es inferior al 5%, a los 30 segundos es inferior al 10%, y a los 60 segundos es inferior al 20%,

presentando la premezcla un sabor agradable y siendo utilizable para la preparación de polvos para la suspensión en agua o comprimidos de rápida desintegración, apta para ser administrada a los pacientes, que incluye la administración a través de una sonda de alimentación como k-108 o una similar.

2. Premezcla según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende:

i) entre 4 y 7% p/p total de la premezcla de sucralosa

ii) entre 4 y 7% p/p total de la premezcla de esencia de menta piperita; y

iii) entre 7 y 12 % p/p total de la premezcla de esencia de limón.

3. Premezcla según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende:

i) entre 5,0 y 6,0%; preferentemente 5,54% en p/p total de la premezcla de sucralosa

ii) entre 11 y 19%; preferentemente 11,64% en p/p total de la premezcla de esencias seleccionadas entre esencia de cereza, esencia de frambuesa, esencia frutal y esencia de pomelo.

4. Premezcla según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que comprende entre 10 y 12% en p/p total de la premezcla, de memantina, preferentemente 10,47% en p/p total de la premezcla.

5. Premezcla según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizada por que según el ensayo de disolución en la Farmacopea Japonesa XV, la disolución de memantina a un pH similar al pH de la cavidad bucal, a los 15 segundos es nula, a los 30 segundos es inferior a 5%, y a los 60 segundos es inferior a 14%.

6. Composición farmacéutica de memantina para la administración oral caracterizada por que comprende una premezcla según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Composición según la reivindicación 6, caracterizada por que es una suspensión que comprende entre 1,0 mg y 3,0 mg de memantina por mililitro de suspensión, preferentemente 2,5 mg por mililitro, y 50% de las partículas presenta un diámetro medio inferior a 50 micrones y 90% de las partículas presenta un diámetro medio inferior a 110 micrones.

8. Composición según la reivindicación 6, caracterizada por que es un polvo para la preparación de una suspensión antes de la administración, por incorporación de agua u otra bebida y agitación; 50% de las partículas presenta un diámetro medio inferior a 60 micrones y 90% presenta un diámetro medio inferior a 120 micrones.

9. Composición según la reivindicación 6, caracterizada por que es un comprimido de desintegración oral,

ranurado, que comprende 5 o 10 o 20 miligramos de memantina, y por que dicho comprimido, suspendido en agua, forma una suspensión que presenta 50% de las partículas con un diámetro medio inferior a 60 micrones y 90% de ellas presenta un diámetro medio inferior a 170 micrones.

- 5 10. Composición según la reivindicación 6 o 9, caracterizada por que es un comprimido de desintegración oral, ranurado, que comprende 5 o 10 o 20 miligramos de memantina y por que dicho comprimido es un comprimido de desintegración oral, apto para la administración directa sin ayuda de agua, de manera que con la saliva en la cavidad bucal forma una suspensión en menos de 15 segundos y preferentemente en menos de 10 segundos
- 10 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 6, 9 o 10, caracterizada por que es un comprimido de desintegración oral, ranurado, que comprende 5 o 10 o 20 miligramos de memantina y por que dicho comprimido presenta un tiempo de desintegración *in vitro* de 5 segundos, según el ensayo USP 32.
- 15 12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 6, 9 10 u 11, caracterizada por que es un comprimido de desintegración oral, ranurado, que comprende 5 o 10 o 20 miligramos de memantina y por que según el ensayo de disolución en la Farmacopea Japonesa, la disolución de memantina en el comprimido a un pH similar al pH bucal, después de 15 segundos es inferior a 5%, preferentemente nula, después de 30 segundos es inferior a 10%, preferentemente 5% y después de 60 segundos es inferior a 20%, preferentemente 16%; y según el ensayo USP 38 a un pH similar al pH gástrico la disolución después de 15 minutos es superior a 80%, preferentemente 95% y 20 después de 45 minutos es superior a 90%, preferentemente 98%.
13. Procedimiento de preparación de una premezcla según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que comprende las etapas siguientes:
- 25 a) preparar una mezcla homogénea de polvos formada por entre 90 y 91,5% en p/p total de la mezcla de celulosa microcristalina, entre 7 y 8,5% en p/p total de la mezcla de almidón de maíz pregelatinizado y entre 0,5 y 1,5% en p/p total de la mezcla de dióxido de silicio.
- 30 b) preparar una suspensión homogénea que contiene entre 8,5 y 9,5%, preferentemente 9% de memantina a través de las etapas siguientes:
- 35 i) disolver la memantina con agitación en mezcla etanol agua (70/30),
- ii) incorporar a la solución anterior sucesivamente 5 a 7% en peso y preferentemente 6,0% en peso de almidón pregelatinizado, entre 1 y 4% en peso, preferentemente 3,3% en peso de polietilenglicol 6000,
- 40 iii) agitar durante no menos de una hora hasta formar una suspensión homogénea; siendo los porcentajes en peso sobre el peso total de la suspensión.
- 40 c) granular en lecho fluido y por top spray a temperatura inferior a 50°C la mezcla homogénea de polvos obtenida en a) con la suspensión que contiene la memantina obtenida en b).
- 45 d) recubrir los pellets formados con un primer recubrimiento preparado a partir de una suspensión en agua entre 10 y 30% p/v; preferentemente a 20% p/v de polivinilpirrolidona (PVP K30) por top spray a temperatura de la mezcla inferior a 50°C.
- 50 e) recubrir los pellets obtenidos en d) con un segundo recubrimiento, por bottom spray, preparado a partir de una suspensión de recubrimiento que comprende entre 80 y 87% en peso de alcohol isopropílico, entre 3,5 y 5,5% en peso de agua, entre 9 y 12,5% en peso de copolímero catiónico de dimetilaminoetil metacrilato, butil metacrilato y metil metacrilato y entre 0,5 y 2% en peso de estearato de magnesio a una temperatura entre 25 y 30°C durante todo el proceso,
- 55 f) pasar por un tamiz, preferentemente con un tamaño de malla de 710, para formar un granulado de pellets de memantina
- g) mezclar entre 10 y 30 minutos,
- 60 - entre 74 y 85% p/p total de la premezcla del granulado obtenido en f),
- entre 4 y 7% p/p total de la premezcla de sucralosa
- entre 11 y 19 % p/p total de la premezcla de esencias;
- h) y tamizar por un tamaño de malla de 710 micrones, descartando aglomerados.
- 65 14. Procedimiento de elaboración de una composición farmacéutica de memantina para la administración oral caracterizado por que comprende las etapas siguientes:

- preparar una mezcla homogénea de polvos formada con:

celulosa microcristalina entre 85 y 90% p/p total de la mezcla
 sucralosa entre 2 y 3% p/p total de la mezcla
 esencia de menta piperita entre 1,3 y 2,7 % p/p total de la mezcla
 esencia de limón entre 6,7 y 9,3 % p/p total de la mezcla

- incorporar a dicha mezcla de polvos entre 13,5 y 16% en peso, preferentemente 14,14% p/p de una premezcla preparada según la reivindicación 13,

- mezclar y formar una masa homogénea,

- incorporar a la mezcla anterior azúcar en cantidad suficiente para obtener una mezcla final de polvos que contiene:

premezcla con memantina	entre 2,5 y 4,0% en peso del total de la composición
sucralosa	entre 0,5 y 1% en peso del total de la composición
esencia de menta piperita	entre 0,4 y 0,7% en peso del total de la composición
esencia de limón	entre 1,6 y 3,0% en peso del total de la composición
celulosa microcristalina	entre 20 y 21% en peso del total de la composición
azúcar	entre 70 y 75% en peso del total de la composición

- finalmente, acondicionar la mezcla de polvos anterior en sobres monodosis o bi-compartimentados de aluminio-aluminio o en frascos multidosis.

15. Procedimiento de elaboración de una composición farmacéutica de memantina para la administración oral, caracterizado por que comprende las etapas siguientes:

- preparar una mezcla homogénea de polvos formada por:

celulosa microcristalina	entre 53 y 70% preferentemente 60,8% p/p
sucralosa	entre 0,2 y 0,9%, preferentemente 0,6% p/p
esencia de limón	entre 2,2 y 3,5%, preferentemente 2,9% p/p
metilparabeno	entre 1,5 y 2,3, preferentemente 1,7% p/p
propilparabeno	entre 0,1 y 0,3%, preferentemente 0,2% p/p

- incorporar a la mezcla anterior entre 26 y 40% p/p; preferentemente 33,8% en peso de una premezcla preparada según la reivindicación 13; siendo el porcentaje en peso sobre el peso total de la mezcla final,

- mezclar hasta formar una mezcla final homogénea, y

- dosificar en un frasco multidosis con capacidad suficiente para una suspensión permanente con un contenido de 2,5 o 5 miligramos de memantina por mililitro formada previamente por incorporación de 120 mililitros de agua a 8,44 o 16,88 gramos de la mezcla homogénea final obtenida y agitación, para administrar al paciente el volumen de suspensión necesario según la posología indicada.

16. Procedimiento de elaboración de una composición farmacéutica de memantina para la administración oral, caracterizado por que comprende:

- a) preparar una mezcla homogénea de polvos que comprende entre 33,2 y 40,4 % en peso, preferentemente 38,36 % de la premezcla obtenida según la reivindicación 13 junto con

- 50 a 60% en peso, preferentemente 53,48 % en peso de producto coprocesado formado por manitol, almidón, croscarmellosa de sodio, sílice coloidal y sílice;

- 5 a 7% en peso, preferentemente 6,00% en peso de povidona reticulada;

- 0,1 a 0,3% en peso, preferentemente 0,16 % de esencia de menta piperita;

previamente tamizados por un tamaño de malla de 710 micrones y mezclados posteriormente en mezclador cúbico durante 15 a 30 minutos;

- incorporar entre 1,7 y 2,3% en peso, preferentemente 2,00% en peso de estearilfumarato de sodio previamente tamizado por un tamaño de malla de 250 micrones y mezclar el conjunto durante 5 minutos, siendo el porcentaje en peso sobre el peso total de la mezcla final,

ES 2 763 321 T3

b) comprimir la mezcla anterior con un punzón ranurado y acondicionar los comprimidos formados en un blíster de aluminio-aluminio

5 y en el que el tiempo de desintegración de los comprimidos ranurados, según el ensayo USP 32 es de 5 segundos tras incorporación del comprimido a entre 5 a 10 ml de agua y agitación para formar una suspensión.

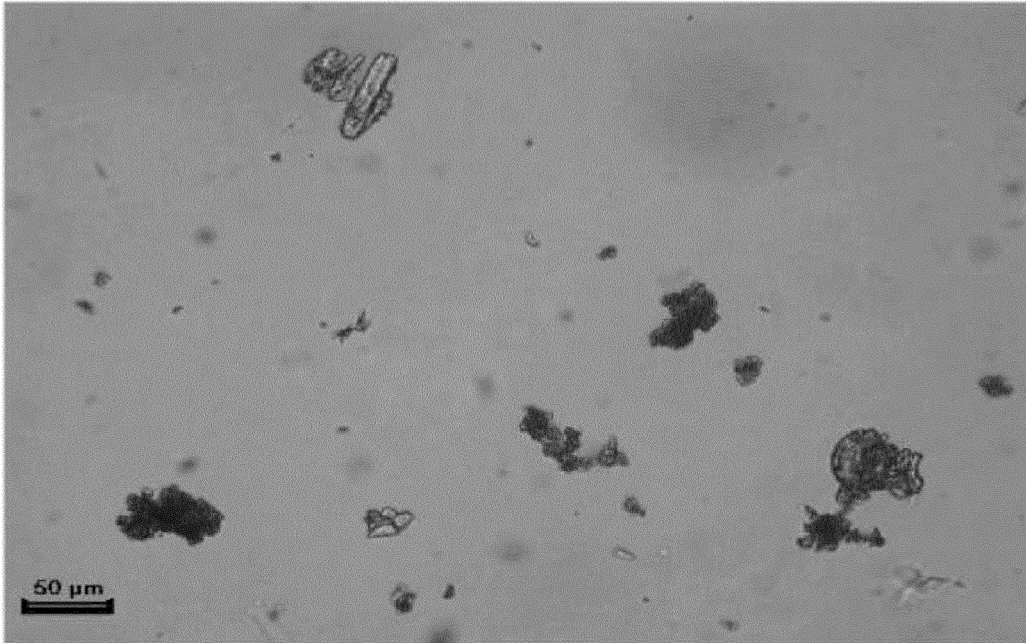


Fig. 1

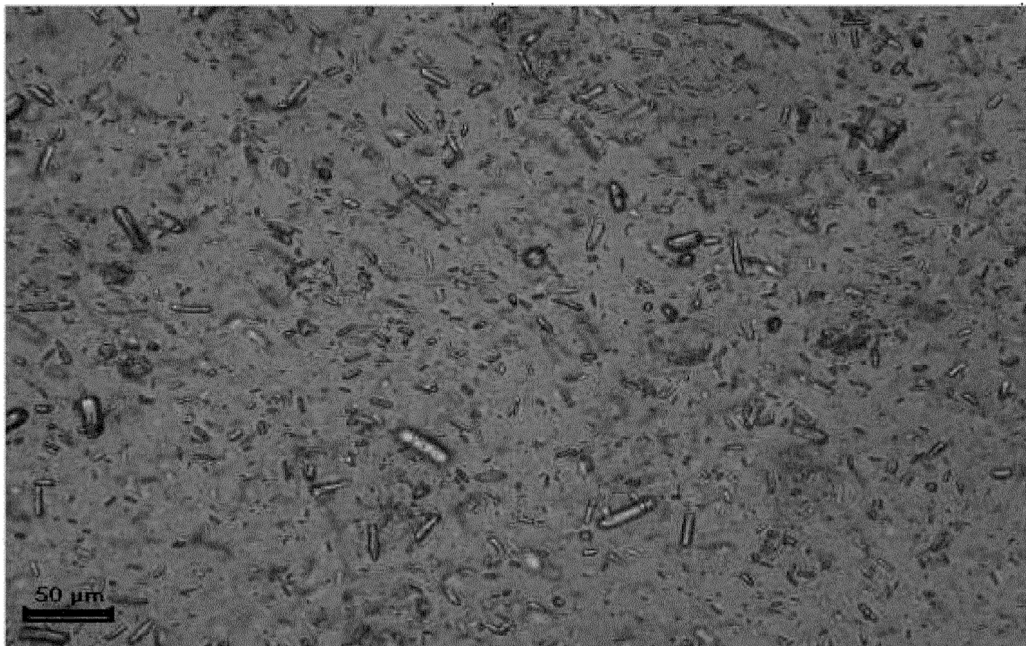


Fig. 2

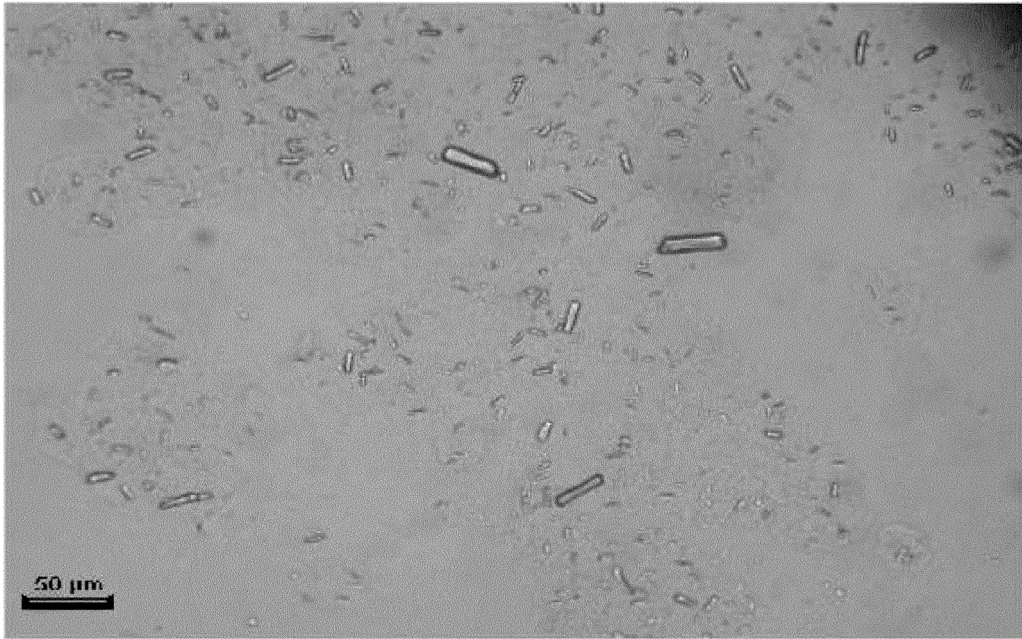


Fig. 3

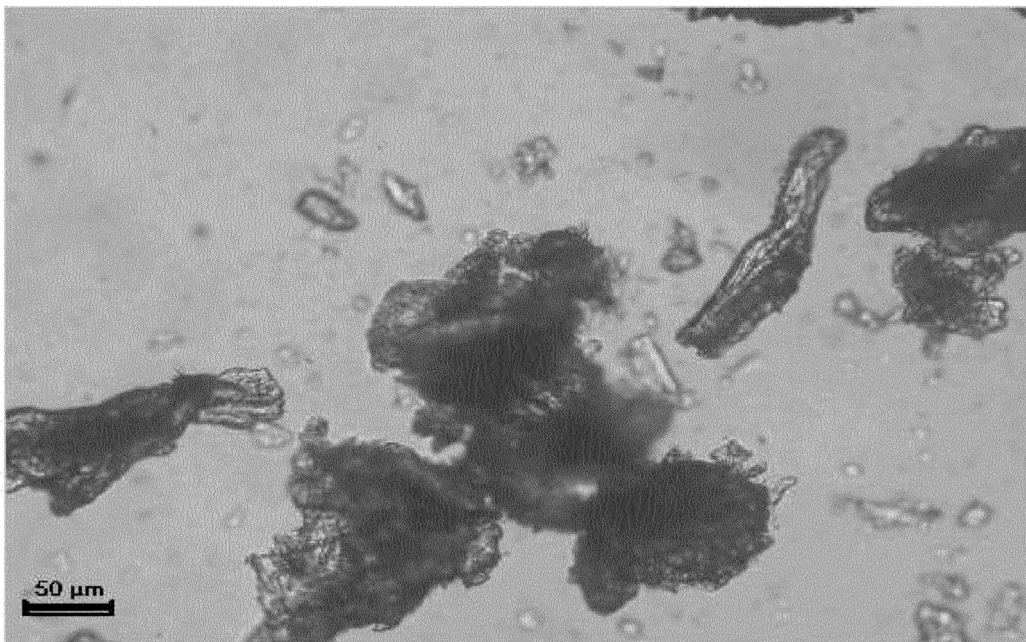


Fig. 4