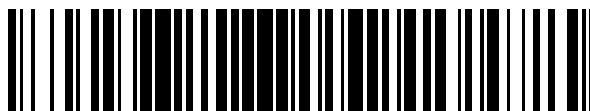


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 253**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/13** (2006.01)  
**A61P 27/16** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08801987**  
96 Fecha de presentación: **10.09.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2200600**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2010**

54 Título: **Neramexano para uso en el tratamiento de tinitus subagudo**

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

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.03.2012**

73 Titular/es:  
**Merz Pharma GmbH & Co. KGaA**  
**Eckenheimer Landstrasse 100**  
**60318 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:  
**ELLERS-LENZ, Barbara;**  
**ROSENBERG, Tanja;**  
**KRUEGER, Hagen y**  
**ALTHAUS, Michael**

74 Agente/Representante:  
**Carvajal y Urquijo, Isabel**

**ES 2 377 253 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

Neramexano para uso en el tratamiento de tinnitus subagudo

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con el tratamiento de un individuo afectado por tinnitus coclear que comprende la administración al individuo de una cantidad efectiva de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano.

Antecedentes de la invención

10 El tinnitus se denomina comúnmente como “pitos en los oídos” – la percepción de sonidos en la ausencia de una fuente externa de señales acústicas. El tinnitus ha sido definido como “la percepción de un sonido que resulta exclusivamente de la actividad dentro del sistema nervioso sin una actividad vibratoria mecánica correspondiente dentro de la cóclea, esto es, el tinnitus es una percepción auditiva fantasma” (Jastreboff et al., J Am Acad Audiol 2000; 11(3): 162 – 177). El tinnitus está asociado frecuentemente con una tolerancia disminuida al sonido (esto es, hiperacusis).

15 La patofisiología del tinnitus subjetivo está pobremente entendida y se desconoce una patogénesis definitiva del tinnitus. Muchos factores ambientales e inducidos por sustancias pueden causar tinnitus. Entre los factores más frecuentemente citados están el trauma acústico agudo, ruido ocupacional y música recreacional. En general, el tinnitus parece ser el resultado de una disfunción neuronal dentro de la ruta auditiva. Esta disfunción es percibida equivocadamente como sonido por los centros auditivos superiores y puede llevar a alteraciones funcionales dentro del sistema nervioso auditivo. Los cambios funcionales de mala adaptación a las estructuras corticales podrían dar como resultado un balance alterado entre la neurotransmisión excitadora e inhibitoria y puede llevar a tinnitus más severos. En todos los casos, un mal funcionamiento potencial en las rutas auditivas y en el córtex auditivo está relacionado con la actividad del córtex prefrontal y el sistema límbico. En la mayoría de los casos (95%), el tinnitus percibido es puramente subjetivo en su naturaleza, por ejemplo, no puede identificarse fuente física de las señales acústicas y, por lo tanto, no puede ser oído externamente. Se lleva a cabo un examen físico para excluir tinnitus subjetivo, por ejemplo, la percepción del paciente del sonido es causada por una fuente real de ondas sonoras, por ejemplo, el sonido del flujo turbulento en los vasos sanguíneos que alcanza la cóclea. El tinnitus puede ser clasificado de acuerdo con la duración de tinnitus y el grado de expresión del tinnitus (por ejemplo, severidad o molestia del tinnitus) (McCombe et al., Clin Otolaryngol 2001; 26(5): 388 – 393 y Davis et al., Epidemiology of Tinnitus. In: Tyler R, editor. Tinnitus Handbook, San Diego: Singular Publishing Group; 2000, p. 1 – 23). Con respecto al impacto del tinnitus, el tinnitus puede ser severamente molesto para el paciente y puede estar acompañado por complicaciones sociales y fisiológicas.

También se ha sugerido que el tinnitus puede clasificarse adicionalmente en dos grupos, tinnitus periférico y tinnitus central con base en diferencias en como el tinnitus es percibido por el individuo afectado. El tinnitus periférico (o coclear) se presume que se origina a partir del sistema nervioso periférico y la cóclea, y se presume que el tinnitus central se origina en el córtex auditivo.

35 La fisiología coclear proporciona entendimiento acerca de los orígenes de esa forma de enfermedad asociada con la cóclea. En la cóclea se encuentran dos líneas de células vellosas. Las células vellosas externas (OHC) se contraen activamente en presencia del sonido, y así aumentan las señales de oscilación bajas entrantes y modulan la respuesta de las células vellosas internas (IHC). La exposición al ruido, incluyendo el “trauma de explosión” constante, repetido o incluso individual, puede deteriorar las células vellosas cocleares, especialmente sus frágiles estereocilias. Puesto que las OHC requieren sustancialmente más oxígeno que las IHC, son más sensibles al ruido, fármacos ototóxicos, traumas, etc. Debido a la pérdida de amplificación activa, el daño de las OHC puede dar como resultado la reducción del rango dinámico del sistema auditivo y una selectividad de la frecuencia deteriorada. La contracción no controlada de las OHC puede llevar a la estimulación de la IHC y a potenciales de acción nerviosa que son interpretados como sonidos por el cerebro. El daño a las IHC puede llevar a una deflexión anormal de las estereocilias, haciendo que las células se despolaricen, llevando a una liberación incontrolada de neurotransmisores los cuales, de nuevo, pueden producir la percepción de sonido sin una fuente real. (Baguley, Br Med Bull 2002; 63: 195 – 212).

50 Con el paso del tiempo, pueden involucrarse niveles más altos de la ruta auditiva, y la percepción del tinnitus puede no depender más de la patología coclear. Tiene lugar una amplificación central masiva, disparada por la focalización cognitiva patológica. Presumiblemente, se establecen mecanismos de retroalimentación de amplificación entre el sistema límbico y las áreas cognitivas del CNS (Zenner, Ziel. Dtsch Arztebl. 2001; 37: 2361 – 2365).

Mientras que un gran número de fibras nerviosas aferentes, principalmente glutamatérgicas se originan en las IHC (Furness, et al., J Neurosci, 2003 Dec 10; 23(36): 11296 – 11304), las OHC son el objetivo de fibras nerviosas

5 eferentes siendo la acetilcolina el principal neurotransmisor eferente en la cóclea (Dallos et al., J Neurosci. 1997 Mar 15; 17(6): 2212 – 2226). Se cree que un exceso de glutamato en las neuronas cocleares contribuye al tinitus. Por lo tanto se han hecho diversas aproximaciones al tratamiento del tinitus utilizando sustancias bloqueadoras del receptor de NMDA, tales como acaprosato o caroverina. Los estudios con estas sustancias han mostrado un éxito limitado, posiblemente porque el objetivo del tratamiento fue principalmente la parte aferente del sistema auditivo mientras que la neurotransmisión eferente fue influenciada solo de manera marginal.

Maison et al (J Neurosci. 2002 Dec 15; 22(24): 10838 – 10846) describen también la protección eferente frente a traumas acústicos por sobreexpresión del complejo receptor de la acetilcolina  $\alpha 9/\alpha 10$  nicotínica.

10 Hasta ahora, sin embargo, no hay tratamientos médicos específicos bien establecidos para el tinitus que provean una reducción replicable del tinitus y de la molestia debida al tinitus, en exceso de efectos de placebo (Dobie, Laryngoscope 1999; 109(8): 1202 – 1211; Eggermont et al., Trends Neurosci 2004; 27(11): 676 – 682; y Patterson et al., Int Tinnitus J 2006; 12(2): 149 – 159). Así, existe la necesidad de productos farmacéuticos que sean efectivos en el tratamiento o prevención del tinitus.

15 Los 1-amino-alquilciclohexanos tales como el neramexano (también conocido como 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) se han encontrado útiles en la terapia de diversas enfermedades especialmente en ciertas enfermedades neurológicas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y el dolor neuropático. Los 1-amino-alquilciclohexanos tales como el neramexano se divulgan en detalle en las patentes de los Estados Unidos Nos. 6, 034,134 y 6, 071,966. Se cree que la acción terapéutica de los 1-amino-alquilciclohexanos tales como el neramexano está relacionada con la inhibición de los efectos del exceso de glutamato en los receptores de n-metil-D-aspartato (NMDA) de las células nerviosas, razón por la cual los compuestos también se categorizan como antagonistas de NMDA, o antagonistas del receptor NMDA. El neramexano también ha sido divulgado por exhibir actividad como antagonista del receptor  $\alpha 9/\alpha 10$  nicotínico (Plazas ET AL., Eur J Pharmacol., 2007 Jul 2, 566(1 – 3): 11 – 19).

25 La patente de los Estados Unidos Nos. 6, 034,134 divulga que los 1-amino-alquilciclohexanos pueden ser útiles en el tratamiento del tinitus debido a su actividad como antagonistas del receptor NMDA.

Los presentes inventores han descubierto que los 1-amino-alquilciclohexanos, tales como el neramexano, son efectivos en el tratamiento del tinitus coclear.

#### Resumen de la invención

30 La presente invención se relaciona con un derivado de 1-amino-alquilciclohexano para el tratamiento o la prevención de tinitus coclear en un sujeto que así lo requiere.

En un aspecto adicional la presente invención se relaciona con el uso de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención del tinitus coclear en un sujeto que así lo requiere. El derivado de 1-amino-alquilciclohexano puede ser neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano.

35 En un aspecto adicional de la invención tal tratamiento ocurre dentro de tres (3) hasta doce (12) meses de la aparición del tinitus (por ejemplo, el tratamiento se inicia dentro de los tres (3) a los doce (12) (incluyendo tres (3) a ocho (8) meses) después que el tinitus aparece por primera vez). El derivado de 1-amino-alquilciclohexano puede ser neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano.

40 En un aspecto adicional de la invención dentro de tal tratamiento el individuo es afectado por tinitus asociado con pérdida de audición o tinitus asociado con pérdida moderada de la audición.

En un aspecto adicional la invención se relaciona con un derivado de 1-amino-alquilciclohexano para el tratamiento o la prevención de tinitus asociado con la pérdida de audición o la pérdida moderada de audición y el uso de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de tinitus asociado con la pérdida de audición o pérdida moderada de audición en un sujeto que así lo requiere.

45 En un aspecto adicional la invención se relaciona con un derivado de 1-amino-alquilciclohexano para el tratamiento o la prevención de tinitus, donde el tratamiento se presenta dentro de los tres a doce meses de la aparición de tinitus (tinitus subagudo), o donde el tratamiento ocurre dentro de los tres a ocho meses de la aparición del tinitus y el uso de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención del tinitus, donde el tratamiento ocurre dentro de los tres a doce meses de la aparición del tinitus, o donde el tratamiento ocurre dentro de los tres a ocho meses de la aparición del tinitus.

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéutica aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) en la forma de una formulación de liberación inmediata o modificada para el tratamiento del tinitus coclear.

5 Un aspecto adicional de la invención se relaciona con el derivado o uso antes definidos, donde al individuo se administra un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) y al menos un agente farmacéutico adicional que ha mostrado ser efectivo en el tratamiento del tinitus.

10 Un aspecto adicional de la invención se relaciona con el derivado o uso antes definidos, donde al individuo se administra un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) y al menos un agente farmacéutico adicional seleccionado de fármacos antidepresivos o anti ansiedad (tal como inhibidores selectivos de la retoma de serotonina (SSRIs), inhibidores de la retoma de serotonina-norepinefrina (SNRIs), antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NASSAs), norepinefrina (noradrenalina) inhibidores de la retoma de norepinefrina (noradrenalina) (NRIs), inhibidores de la retoma de norepinefrina-dopamina, o agonistas de serotonina 1A), antagonistas de dopamina, ligandos Alfa2Delta, y antagonistas NK1.

15 Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) en combinación con otras terapias para el tinitus, y opcionalmente, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) en combinación con un agente farmacéutico adicional seleccionado de fármacos antidepresivos o anti ansiedad (tales como inhibidores selectivos de la retoma de serotonina (SSRIs), inhibidores de la retoma de serotonina-norepinefrina (SNRIs), antidepresivos noradrenérgicos y específicos serotoninérgicos (NASSAs), inhibidores de la retoma de norepinefrina (noradrenalina) (NRIs), inhibidores de la retoma de norepinefrina-dopamina, o agonistas de la serotonina 1A), antagonistas de dopamina, ligandos Alfa2Delta, y antagonistas de NK1 y, opcionalmente, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) en combinación con un agente farmacéutico adicional seleccionado de fármacos antidepresivos o anti ansiedad ((tales como inhibidores selectivos de la retoma de serotonina (SSRIs), inhibidores de la retoma de serotonina-norepinefrina (SNRIs), antidepresivos noradrenérgicos y específicos serotoninérgicos (NASSAs), inhibidores de la retoma de norepinefrina (noradrenalina) (NRIs), inhibidores de la retoma de norepinefrina-dopamina, o agonistas de la serotonina 1A), antagonistas de dopamina, ligandos alfa2delta, y antagonistas de NK1 y, opcionalmente, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable para el tratamiento o la prevención del tinitus.

35 La presente invención se relaciona adicionalmente con un método para tratar o prevenir el tinitus coclear en un sujeto que así lo requiere, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano), en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Un aspecto adicional de la invención se relaciona con tal método donde el tratamiento se presenta dentro de los tres a doce meses de la aparición del tinitus.

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un tal método donde el tratamiento se presenta durante los tres a ocho meses de la aparición del tinitus.

45 Un aspecto adicional de la invención se relaciona con tal método, donde el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra en un rango que va desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 150 mg/día, o donde el derivado de 1-amino.alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra en un rango que va desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 100 mg/días, o donde el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra a aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 75 mg/día, o donde el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra a aproximadamente 50 mg/día, o donde el derivado de 1-amino-ciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra a aproximadamente 75 mg/día.

- Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un método tal donde el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra una vez al día, dos veces al día (b.i.d.), o tres veces al día.
- 5 Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un tal método donde el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra dos veces al día (b.i.d.).
- Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un tal método donde el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra en una formulación de liberación inmediata.
- 10 Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un tal método donde el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) se administra en una formulación de liberación modificada.
- 15 La presente invención se relaciona adicionalmente con un método para tratar o prevenir el tinitus coclear en un sujeto que así lo requiere, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano), y un agente farmacéutico adicional que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento o prevención del tinitus.
- 20 Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un método para tratar o prevenir el tinitus tal como un tinitus coclear en un sujeto que así lo requiere, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano), y un agente farmacéutico adicional, donde el agente farmacéutico adicional se selecciona entre fármacos antidepresivos o antiansiedad (tales como inhibidores selectivos de la retoma de serotonina (SSRIs), inhibidores de la retoma de serotonina-norepinefrina (SNRIs), antidepresivos noradrérgicos y serotonérgicos específicos (NASSAs), inhibidores de la retoma de norepinefrina (noradrenalina) (NRIs), inhibidores de la retoma de norepinefrina-dopamina, o agonistas de serotonina 1A), antagonistas de dopamina, ligandos Alfa2Delta, y antagonistas de NK1.
- 25 Un aspecto adicional de la invención se relaciona con tal método donde el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) y el agente farmacéutico adicional se administran conjuntamente.
- 30 Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un tal método donde el derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) y el agente farmacéutico adicional se administran en una formulación sencilla.
- 35 La presente invención se relaciona además con un método para tratar tinitus en un sujeto que así lo requiere, comprendiendo la administración de una cantidad efectiva de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano), en un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde el tratamiento ocurre durante tres a doce meses de la aparición del tinitus.
- Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un tal método donde el tratamiento ocurre durante los tres a ocho meses de la aparición del tinitus.
- 40 La presente invención se relaciona adicionalmente con un método para tratar o prevenir tinitus asociados con la pérdida de audición (incluyendo pérdida de audición moderada) en un sujeto que así lo requiere, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano) en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 La presente invención se relaciona adicionalmente con una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de tinitus coclear que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de neramexano), y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 50 La presente invención se relaciona adicionalmente con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como mesilato de

neramexano), en combinación con un agente farmacéutico adicional que ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de la prevención del tinnitus y, opcionalmente, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

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

Descripción detallada de la invención

- 10 Tal como se utiliza aquí, el término "tinnitus" incluye, pero no se limita a, todas las manifestaciones de tinnitus subjetivo y objetivo así como formas agudas, subagudas y crónicas. También incluye tinnitus coclear así como el tinnitus asociado con la pérdida de audición o pérdida moderada de la audición.

- 15 Tal como se usa aquí, el término "tinnitus coclear" se refiere al tinnitus en un rango de frecuencia de pérdida de audición. El término tinnitus coclear incluye tinnitus motora, tinnitus motora coclear y tinnitus de células vellosas. El tinnitus coclear puede ser causado por fármacos tóxicos (por ejemplo, diuréticos de circuito tales como furosemida, aminoglicósidos tales como gentamicina) o una exposición a sonidos altos (por ejemplo, trauma acústico, ruido ocupacional crónico).

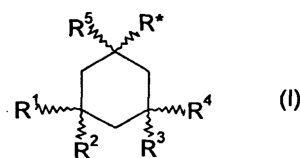
Tal como se utiliza aquí el término "tinnitus subagudo" incluye tinnitus de una duración de tres (3) a doce (12) meses.

- 20 Tal como se utiliza aquí el término "pérdida auditiva" (o "incapacidad auditiva") es una pérdida total o parcial de la capacidad de detectar sonidos o de distinguir entre diferentes sonidos. La pérdida de audición se diagnóstica clínicamente mediante un nivel de umbral de audición incrementado en un audiograma de tono puro. El nivel del umbral de audición del oído izquierdo/derecho en decibeles (dB) puede calcularse como el promedio de los números reales en diferentes frecuencias en un audiograma de tono puro, esto es, como los niveles de umbral del nivel de audición promedio en 0.25, 0.5, 1, 2 y 4 kHz. Hay diferentes grados de pérdida de audición. La pérdida de audición se define aquí como "pérdida de audición moderada" (o "impedimento de audición moderado") si el nivel de umbral de audición está dentro de 20 – 40 decibeles (dB). El tinnitus asociado con pérdida de la audición puede ser causado por condiciones agudas o crónicas. Una exposición a largo plazo a ruido excesivo es la causa más común de tinnitus inducido por ruido asociada con pérdida de audición. Sin embargo, tal tinnitus asociado con la pérdida de audición también puede ser causado por sonidos extremadamente altos. El tinnitus sensorineural asociado con la pérdida de audición está asociado con la insensibilidad del oído interno o con la incapacidad de función en el sistema nervioso auditivo. El tinnitus sensorineural asociado con la pérdida audición puede ser causado por anomalías en las células vellosas del órgano del Corti en la cóclea.

Dentro de la presente solicitud el término "sujeto" abarca mamíferos incluyendo animales y humanos.

- 35 El término derivado de 1-amino-alquilciclohexano se utiliza aquí para describir un compuesto el cual es un 1-amino-alquilciclohexano o un compuesto derivado de 1-amino-alquilciclohexano, por ejemplo sales farmacéuticamente aceptables de 1-amino-alquilciclohexano. Los presentes derivados de 1-amino-alquilciclohexano pueden ser descritos como "derivados de 1-amino-ciclohexano".

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



- 40 donde R\* es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> – (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub> – NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>

donde n + m = 0, 1, o 2

- 45 donde R<sup>1</sup> hasta R<sup>7</sup> son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>, donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> o juntos representan un alquileo inferior –(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>– donde X es 2 a 5, inclusive, e isómeros ópticos, enantiómeros, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

- 1-amino-1,3,5-trimetilciclohexano,
- 1-amino-1(trans),3(trans),5-trimetilciclohexano,
- 1-amino-1(cis),3(cis), 5-trimetilciclohexano,
- 5 1-amino-1,3,3,5-tetrametilciclohexano,
- 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano (neramexano),
- 1-amino-1,3,5,5-tetrametil-3-etilciclohexano,
- 1-amino-1,5,5-trimetil-3,3-dietilciclohexano,
- 1-amino-1,5,5-trimetil-cis-3-etilciclohexano,
- 10 1-amino-(1S,5S)cis-3-etil-1,5,5-trimetilciclohexano,
- 1-amino-1,5,5-trimetil-trans-3-etilciclohexano,
- 1-amino-(1R,5S)trans-3-etil-1,5,5-trimetilciclohexano,
- 1-amino-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano,
- 1-amino-1-propil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano,
- 15 N-metil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,
- N-etil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametil-ciclohexano,
- N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil) pirrolidina,
- 3,3,5,5-tetrametilciclohexilmetilamina,
- 1 amino-1,3,3,5(trans)-tetrametilciclohexano (grupo amino axial),
- 20 3-propil-1,3,5,5-tetrametilciclohexilamina semihidrato,
- 1-amino-1,3,5,5-tetrametil-3-etilciclohexano,
- 1-amino-1,3,5-trimetilciclohexano,
- 1-amino-1,3-dimetil-3-propilciclohexano,
- 1-amino-1,3(trans),5(trans)-trimetil-3(cis)-propilciclohexano,
- 25 1-amino-1,3-dimetil-3-etilciclohexano,
- 1-amino-1,3,3-trimetilciclohexano,
- cis-3-etil-1 (trans)-3(trans)-5-trimetilciclohexamina,
- 1-amino-1,3(trans)-dimetilciclohexano,
- 1,3,3-trimetil-5,5-dipropilciclohexilamina,
- 30 1-amino-1-metil-3(trans)-propilciclohexano,
- 1-metil-3(cis)-propilciclohexilamina,

- 1-amino-1-metil-3(trans)-etilciclohexano,  
 1-amino-1,3,3-trimetil-5(cis)-etilciclohexano,  
 1-amino-1,3,3-trimetil-5(trans)-etilciclohexano,  
 cis-3-propil-1,5,5-trimetilciclohexilamina,  
 5 trans-3-propil-1,5,5-trimetilciclohexilamina,  
 N-etil-1,3,3,5,5-pentametilciclohexilamina,  
 N-metil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,  
 1-amino-1-metilciclohexano,  
 N,N-dimetil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,  
 10 2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)etilamina,  
 2-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)propil-2-amina,  
 2-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)-etilamina semihidrato,  
 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)-pirrolidina,  
 1-amino-1,3(trans),5(trans)-trimetilciclohexano,  
 15 1-amino-1,3(cis),5(cis)-trimetilciclohexano,  
 1-amino-(1R,5S)trans-5-etil-1,3,3-trimetilciclohexano,  
 1-amino-(1S,5S)cis-5-etil-1,3,3-trimetilciclohexano,  
 1-amino-1,5,5-trimetil-3(cis)-isopropil-ciclohexano,  
 1-amino-1,5,5-trimetil-3(trans)-isopropil-ciclohexano,  
 20 1-amino-1-metil-3(cis)-etil-ciclohexano,  
 1-amino-1-metil-3(cis)-metil-ciclohexano,  
 1-amino-5,5-dietil-1,3,3-trimetil-ciclohexano,  
 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,  
 1-amino-1,5,5-trimetil-3,3-dietilciclohexano,  
 25 1-amino-1-etil-3,3,5,5-tetrametilciclohexano,  
 N-etil-1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano,  
 N-(1,3,5-trimetilciclohexil)pirrolidina o piperidina,  
 N-[1,3(trans),5(trans)-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,  
 N-[1,3(cis),5(cis)-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,  
 30 N-(1,3,3,5-tetrametilciclohexil)pirrolidina o piperidina,  
 N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)pirrolidina o piperidina,

N-(1,3,5,5-tetrametil-3-etilciclohexil)pirrolidina o piperidina,

N-(1,5,5-trimetil-3,3-dietilciclohexil)pirrolidina o piperidina,

N-(1,3,3-trimetil-cis-5-etilciclohexil)pirrolidina o piperidina,

N-[(1S,5S)cis-5-etil-1,3,3-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,

5 N-(1,3,3-trimetil-trans-5-etilciclohexil)pirrolidina o piperidina,

N-[(1R,5S)trans-5-etil,3,3-trimetilciclohexil]pirrolidina o piperidina,

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

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

N-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil)pirrolidina,

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

Los derivados de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano, 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano) se divulgan en las patentes de los Estados Unidos Nos. 6,034,134 y 6,071,966. Los derivados de 1-amino-  
 15 alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano) pueden utilizarse de acuerdo con la invención en la forma de cualquier sal, solvato, isómero, conjugado o profármaco farmacéuticamente aceptable, entendiéndose cualquier referencia en esta descripción a los derivados de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano) como referencias también a tales sales, solvatos, isómeros, conjugados y profármacos.

20 Tal como se utiliza aquí el término fármacos antidepresivos o antiansiedad (tales como los inhibidores selectivos de retoma de serotonina (SSRIs), inhibidores de retoma de serotonina-norepinefrina (SNRIs), antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NASSAs), inhibidores de la retoma de norepinefrina (noradrenalina) (NRIs), inhibidores de la retoma de norepinefrina-dopamina, o antagonistas de serotonina 1A) incluyen: fluoxetine, fluvoxamina paroxetine, citalopram, escitalopram, sertraline, bupropion, desipramina, reboxetine, viloxazine, amirtazapine, milnacipran, nefazodone, venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine, mirtazapine, atomoxetine, buspirona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Tal como se utiliza aquí el término antagonista de la dopamina incluye trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-úrea y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Tal como se utiliza aquí el término ligando Alfa2Delta incluyen gabapentin, pregabalin, phenibut, PF-2393296, y PF-293765 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Tal como se utiliza aquí el término antagonista de NK1 incluye aprepitant, fosaprepitant, vestipitant, casopitant, AV-608, dilopetine, y LY-686017 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de adición ácidas, tales como las hechas con ácido clorhídrico, metilsulfónico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, carbónico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-tolueno sulfónico, ciclohexano-sulfámico, salicílico, p-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico, y 2-acetoxibenzoico. Todas estas sales (u otras sales similares) pueden prepararse por medios convencionales. La naturaleza de la sal no es crítica, dado que es no tóxica y no interfiere substancialmente con la actividad farmacológica deseada.

40 El término "análogo" o "derivado" se utiliza aquí en el sentido farmacéutico convencional, para referirse a una molécula que estructuralmente recuerda una molécula de referencia (tal como neramexano), pero que ha sido modificada de una forma dirigida y controlada para reemplazar uno o más sustituyentes específicos de la molécula referente con un sustituyente alterno, generado por lo tanto una molécula que es estructuralmente similar a la molécula de referencia. La síntesis y selección de análogos (por ejemplo, utilizando análisis estructurales y/o bioquímicos) para identificar versiones ligeramente modificadas de un compuesto conocido que pueden tener comportamientos mejorados o modificados (tales como mayor potencia y/o selectividad en un tipo de receptor  
 45 objetivo específico, mayor capacidad para penetrar las barreras sangre-cerebro de los mamíferos, menos efectos laterales, etc.) es una metodología de diseño de fármacos que es bien conocida en la química farmacéutica.

El término “tratar” se usa aquí para indicar el alivio o mejora de al menos un síntoma de una enfermedad en un sujeto. Dentro del significado de la presente invención, el término “tratar” también denota detener, retrasar la aparición (esto es, el periodo anterior a la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar una enfermedad.

- 5 El término “terapéuticamente efectivo” aplicado a la dosis o cantidad se refiere a aquella cantidad de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para dar como resultado una actividad deseada por administración a un mamífero que así lo requiere.

10 La expresión “farmacéuticamente aceptable”, tal como se utiliza en relación con las composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de tales composiciones que son tolerables fisiológicamente y que no producen típicamente reacciones negativas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, humano). Típicamente, el término medios “farmacéuticamente aceptables” aprobados por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o que aparecen en las listas de la U.S. Pharmacopeia u otras farmacopeas reconocidas en general para uso en mamíferos, y más particularmente en humanos.

15 El término “transportador” aplicado a las composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el cual un compuesto activo (por ejemplo, neramexano) se administra. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles tales como agua, soluciones salinas, soluciones de dextrosa acuosas, soluciones acuosas de glicerol, y aceites, incluyendo los de petróleo, origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” by A.R. Gennaro, 20th Edition.

20 El término “alrededor de” o “aproximadamente” indica usualmente dentro del 20%, alternativamente dentro del 10%, incluyendo dentro del 5% de un valor o rango dado. Alternativamente, especialmente en sistemas biológicos, el término “alrededor de” significa dentro de alrededor de un tramo (esto es, un orden o magnitud), incluyendo dentro de un factor de dos de un valor dado.

25 En conjunción con los métodos de la presente invención, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de 1-amino-alquilciclohexano (por ejemplo, neramexano). Las composiciones de la invención pueden comprender adicionalmente un vehículo o excipiente (todos farmacéuticamente aceptables). Las composiciones pueden formularse mediante una administración al día, administración dos veces al día, o administración tres veces al día.

30 El ingrediente activo (por ejemplo, neramexano, tal como mesilato de neramexano) o la composición de la presente invención puede utilizarse en el tratamiento de al menos uno de los trastornos mencionados, donde el medicamento está adaptado o preparado apropiadamente para formar una administración específica como se divulga aquí (por ejemplo, una administración una vez al día, administración dos veces al día o administración tres veces al día). Para este propósito el folleto dentro del paquete y/o la información al paciente contiene la información correspondiente.

35 El ingrediente activo (por ejemplo, neramexano, tal como mesilato de neramexano) o la composición de la presente invención pueden utilizarse para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de al menos uno de los trastornos mencionados, donde el medicamento está adaptado o apropiadamente preparado para una administración específica y divulgada aquí (por ejemplo, la administración una vez al día, dos veces al día o administración tres veces al día). Para este propósito el folleto dentro del paquete y/o la información para el paciente contienen la información correspondiente.

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

45 Los derivados de 1-amino-alquilciclohexano de la presente invención (por ejemplo, neramexano) pueden administrarse oralmente, tópicamente, parenteralmente, o por vía mucosa (por ejemplo, bucalmente, por inhalación o rectal) en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. En otra realización para administración a sujetos pediátricos, el derivado 1-amino-alquilciclohexano puede ser formulado como un líquido saborizado (por ejemplo, sabor a menta). Los derivados del 1-amino-alquilciclohexano de la presente invención pueden ser administrados oralmente en la forma de una cápsula, una tableta o similares, o como un semisólido, o en formulación líquida (véase Remington’s Pharmaceutical Sciences, 20th Edition by A.R. Gennaro).

50 Para administración oral en la forma de una tableta o cápsula, los derivados de 1-amino-alquilciclohexano de la presente invención (por ejemplo, neramexano) pueden combinarse con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos tales como agentes formadores de enlaces (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona con hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de relleno (por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol y otros azúcares reductores y no reductores, celulosa microcristalina, sulfato de calcio o hidrógeno

fosfato de calcio; lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílica, ácido esteárico, estearilo de sodio, fumarato, glicerilbehenato, estearato de calcio y similares; agentes desintegrantes (por ejemplo almidón de patata o glicolato de almidón de sodio; o agentes humectantes (por ejemplo lauril sulfato de sodio), agentes colorantes y saborizantes, gelatina, endulzantes, goma naturales o sintéticas (tales como acacia, tragacanto o alginatos), sales reguladoras, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares.

Las tabletas pueden ser recubiertas con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio y similares. Alternativamente, las tabletas pueden ser recubiertas con un polímero que se disuelva fácilmente en un solvente orgánico volátil o una mezcla de solventes orgánicos. En realizaciones específicas, el neramexano se formula en tabletas de liberación inmediata (IR) o liberación modificada (MR). Las formas de dosificación sólida de liberación inmediata permiten la liberación de la mayor parte del ingrediente activo durante un periodo corto, tal como 60 minutos o menos, y hace posible una absorción rápida del fármaco (formulaciones de liberación intermedia de 1-amino-alkilciclohexano, tales como neramexano se divulgan en la solicitud publicada de US No. 2006/0002999 y 2006/0198884, cuyo objetivo principal es incorporado aquí como referencia. Las formas de dosificación oral sólida de liberación modificada permiten la liberación sostenida del ingrediente activo durante un periodo de tiempo extendido en un esfuerzo para mantener niveles en el plasma terapéuticamente efectivos (formulaciones de liberación modificada de neramexano se divulgan en la solicitud publicada US No. 2007/0141148, cuyo materia de objeto se incorpora aquí como referencia). Por ejemplo, el mesilato de neramexano puede ser formulado en una forma de dosificación de liberación modificada (incluyendo tabletas de liberación modificada) para proveer una dosis de 50 mg de mesilato de neramexano.

Para la formulación de cápsulas de gelatina suave, los derivados de 1-amino-alkilciclohexano de la presente invención (por ejemplo, neramexano) puede mezclarse por ejemplo con un aceite vegetal o con un polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de las sustancias activas utilizando bien sea los excipientes mencionados anteriormente para tabletas, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones (por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina. También pueden introducirse líquidos o semisólidos en el fármaco en las cápsulas de gelatina dura.

Los derivados de 1-amino-alkilciclohexano de la presente invención (por ejemplo, neramexano) también pueden introducirse en microesferas o microcápsulas, por ejemplo, fabricadas a partir de ácido poliglicólico o ácido láctico (PGLA) (véase, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos No. 5,814,344; 5,100,669 y 4,849,222; publicación PCT No. WO 95/11010 y WO 93/07861). Los polímeros biocompatibles pueden utilizarse en la liberación controlada de un fármaco, incluyendo, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico y poliepsilon caprolactona, ácido dihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque entrecruzados o anfifáticos de hidrogeles.

La formulación de los derivados de 1-amino-alkilciclohexano de la presente invención en una forma semisólida o líquida también puede utilizarse. El derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano) puede constituir entre 0.1 y 99% en peso de la formulación, más específicamente entre 0.5 y 20% en peso de las formulaciones previstas para inyección y entre 0.2 y 50% en peso de formulaciones adecuadas para administración oral.

En una realización de la invención, el derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano) se administra en una formulación de liberación modificada. Las formas de dosificación para liberación modificada proporciona un medio para mejorar la aceptación por parte del paciente y para asegurar una terapia efectiva y segura reduciendo la incidencia de reacciones adversas a los fármacos. En comparación con las formas de dosificación de liberación inmediata, las formas de dosificación de liberación modificada pueden utilizarse para prolongar la acción farmacológica después de la administración, y reducir la viabilidad en la concentración en el plasma de un fármaco a través del intervalo de dosificación, eliminando o reduciendo por tanto los picos agudos.

Una forma de dosificación de liberación modificada puede comprender un núcleo bien sea recubierto con o sin contenido de un fármaco. El núcleo es recubierto entonces con un polímero modificador de la liberación dentro del cual se dispersa el fármaco. El polímero modificador de la liberación se desintegra gradualmente, liberando el fármaco con el tiempo. Así, la capa más externa de la composición hace más lenta efectivamente y por lo tanto regula la difusión del fármaco a través de la capa de recubrimiento cuando la composición se expone a un ambiente acuoso, esto es, el tracto gastrointestinal. La velocidad neta de difusión del fármaco es dependiente principalmente de la capacidad del fluido gástrico para penetrar la capa de recubrimiento o matriz de la solubilidad del fármaco mismo.

En otra realización de la invención, el derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano) se formula en una formulación oral, líquida. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabe, emulsiones o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otros vehículos adecuados antes del uso. Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para dar una liberación controlada o postpuesta del compuesto activo. Las

formulaciones líquidas orales de 1-amino-alkilciclohexanos, tales como el neramexano, se describen en la solicitud internacional PCT No. PCT/US2004/037026, cuya materia se incorpora aquí como referencia.

5 Para administración oral en forma líquida, los derivados 1-amino-alkilciclohexano de la presente invención (por ejemplo, neramexano) pueden combinarse con vehículos inertes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos (por ejemplo, etanol, glicerol, agua), agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsificantes (por ejemplo lecitina o acacia), vehículos no acuosos (por ejemplo aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (por ejemplo, metilo o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico) y similares. Pueden agregarse también agentes estabilizantes tales como antioxidantes (BHA, BHT, galato de propilo, ascorbato de sodio, ácido cítrico) para  
10 estabilizar las formas de dosificación. Por ejemplo, las soluciones pueden contener desde aproximadamente 0.2% hasta aproximadamente 20% en peso de neramexano, siendo el resto azúcar y mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, tales formulaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes.

15 En otra realización, una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano) se administra en una solución oral que contiene un conservante, un endulzante, un solubilizante y un solvente. La solución oral puede incluir uno o más reguladores, saborizantes o excipientes adicionales. En una realización adicional, se agrega un sabor a menta u otro saborizante a la formulación líquida oral del derivado neramexano.

20 Para administración por inhalación, los derivados de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano) de la presente invención pueden administrarse convenientemente en la forma de una presentación para aspersion en aerosol desde paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proveyendo una válvula para administrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un  
25 inhalador o insuflador que contiene una mezcla pulverizada del compuesto y una base pulverizada adecuada tal como lactosa o almidón.

Las soluciones para aplicaciones parenterales por inyección pueden prepararse en una solución acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable soluble en agua de las sustancias activas, por ejemplo, en una concentración que va desde aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 10% en peso. Estas soluciones pueden contener también  
30 agentes estabilizantes y/o agentes reguladores y pueden proveerse convenientemente en diversas ampollas de unidades de dosificación.

Las formulaciones de la invención pueden administrarse parenteralmente, esto es, por vía intravenosa (i.v.), intracerebroventricular (i.c.v.), subcutánea (s.c.), intraperitoneal (i.p.), intramuscular (i.m.), subdérmica (s.d.) o intradérmica (i.d.), por inyección directa a través, por ejemplo, inyección de bolos o infusión continua. Las  
35 formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria por ejemplo, en ampollas o en contenedores de dosis múltiples, con un conservante agregado. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

40 La invención también proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más contenedores que contienen un derivado de 1-amino-alkilciclohexano (por ejemplo, neramexano) y, opcionalmente, más de los ingredientes de la formulación. En una realización específica, el neramexano se provee como una solución oral (2 mg/ml) para administración con el uso de jeringa de capacidad de 2 cucharadas (dosificación KORC®). Cada jeringa oral tiene marcas de topes azules para medición, con líneas en el lado derecho de la jeringa (punta abajo) representando unidades de cucharadas y representando las de la izquierda unidades de ml.

45 La cantidad terapéuticamente efectiva óptima puede determinarse experimentalmente, teniendo en consideración el modo exacto de administración desde el cual se administra el fármaco, la indicación hacia la cual la administración está dirigida, el sujeto involucrado (por ejemplo, peso corporal, salud, edad, sexo, etc.), y la preferencia y experiencia del médico o veterinario a cargo.

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

55 La toxicidad y la eficacia terapéutica de las composiciones de la invención puede determinarse por procedimientos farmacéuticos estándar en animales experimentales, por ejemplo, determinando la LD<sub>50</sub> (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED<sub>50</sub> (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis entre

los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico y puede ser expresado como la relación LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. Se prefieren las composiciones que exigen índices terapéuticos grandes.

5 Las dosis diarias adecuadas de los compuestos activos de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos son de aproximadamente 0.01 – 10 mg/kg de peso corporal por administración peroral y 0.001 – 10 mg/kg de peso corporal por administración parenteral. Por ejemplo, para adultos, las dosis diarias adecuadas de neramexano (por ejemplo, mesilato de neramexano) están dentro del rango de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 150 mg por día, tal como desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 120 mg, desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 100 mg, o desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 75 mg, o desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 50 mg, tal como 25 mg o 37.5 mg o 50 mg, por día. Por ejemplo, la dosis diaria puede ser ajustada con respecto al peso corporal de tal manera que sea 50 mg/día hasta 90 kg de peso corporal o 75 mg/día para pacientes con un peso corporal de  $\geq$  que 90 kg. Una cantidad equimolar de otra sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado de los mismos, tal como clorhidrato de neramexano también resulta adecuada. Para sujetos pediátricos en edades de 4 – 14, el neramexano (por ejemplo, mesilato de neramexano) puede administrarse como una forma de dosificación líquida oral, a aproximadamente 0.5 mg/día, hasta una dosis máxima de 10 mg/día.

20 Las dosis diarias indicadas aquí pueden ser administradas, por ejemplo, como una o dos unidades de dosificación una vez, dos veces o tres veces al día. Las dosis adecuadas por unidad de dosificación pueden por lo tanto ser la dosis diaria dividida (por ejemplo, igualmente) entre el número de unidades de dosificación administradas por día, y así será típicamente aproximadamente igual a la dosis diaria o una mitad, un tercio, un cuarto o un sexto de la misma. Las dosificaciones por unidad o dosificación pueden ser calculadas así a partir de cada dosificación diaria indicada aquí. Una dosis diaria de 5 mg, puede ser vista como una dosis que provee una dosis por unidad de dosificación de, por ejemplo, aproximadamente 5 mg, 2.5 mg, 1.67 mg, 1.25 mg y 0.83 mg, dependiendo del régimen de dosificación escogido. Correspondientemente, una dosificación de 150 mg por día corresponde a dosificaciones por unidad de dosificación, por ejemplo, aproximadamente 150 mg, 75 mg, 50 mg, 37.5 mg y 25 mg para los regímenes de dosificación correspondientes.

La duración del tratamiento puede ser de plazo corto, por ejemplo varias semanas (por ejemplo 8 – 14 semanas), o de plazo largo hasta que el médico a cargo considere que no es necesaria administración adicional.

Los derivados de 1-amino-alkilciclohexano de la presente invención (por ejemplo, neramexano) pueden ser administrados como una monoterapia, o en combinación con otros agentes prescritos para la formulación de tinitus.

30 El término “combinación” aplicado a activar ingredientes se utiliza aquí para definir una composición farmacéutica sencilla (formulación) que comprende dos agentes activos (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un derivado de 1-amino-alkilciclohexano, tal como neramexano, y otro agente prescrito para el tratamiento del tinitus) o dos composiciones farmacéuticas separadas, comprendiendo cada una un agente activo (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un derivado de 1- amino-alkilciclohexano, tal como neramexano, u otro agente prescrito para el tratamiento del tinitus), para ser administrados conjuntamente.

40 Dentro del significado de la presente invención, el término “administración conjunta” se utiliza para referirse a la administración de un derivado de 1-amino-alkilciclohexano, tal como neramexano, y un segundo agente activo (por ejemplo otro agente prescrito para el tratamiento del tinitus coclear) simultáneamente en una composición, o simultáneamente en diferentes composiciones, o secuencialmente. Para que se considere la administración secuencial “conjunta, sin embargo, el derivado de 1-amino-alkilciclohexano, tal como neramexano, y el segundo agente activo deben administrarse separados por un intervalo de tiempo que aún permitan el efecto benéfico resultante para el tratamiento del tinitus coclear en un mamífero.

#### **Ejemplos de formulaciones representativas**

45 Con la ayuda de solventes, agentes auxiliares y transportadores usados comúnmente, pueden procesarse ingredientes activos en tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, soluciones de inmersión, supositorios, preparaciones para inyección e infusión, y similares y pueden ser aplicados terapéuticamente por las rutas oral, rectal, parenteral y adicional. Las tabletas adecuadas para administración oral pueden prepararse por técnicas de formación de tabletas convencionales. El siguiente ejemplo será a manera de ilustración solamente y no debe considerarse como limitante.

#### **Ejemplo de formulación 1: Tablet de liberación inmediata de mesilato de neramexano.**

50 Las siguientes tablas proveen la confección de tabletas de liberación inmediata de neramexano en dosificaciones de 12.5, 25.0, 37.5 y 50.0 mg, incluyendo componentes activos, agentes de recubrimiento y otros excipientes.

ES 2 377 253 T3

Tabla 1 – Tabletas recubiertas con película de 12.5 mg de mesilato de neramexano

<b>Componentes</b>	<b>Cantidad [mg]</b>	<b>Función</b>
Mesilato de neramexano	12.50	Ingrediente farmacéutico activo
Celulosa microcristalina	103.25	Aglomerante
Croscarmelosa de sodio	6.25	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	1.25	Promotor de flujo
Talco	1.25	Deslizante
Estearato de magnesio	0.50	Lubricante
<b>Peso del núcleo</b>	125.00	
Recubrimiento (HPMC), Opadry o sepifilm	5.00	Recubrimiento
Peso de la cubierta	5.00	
<b>Peso total de la tableta recubierta</b>	130.00	

Tabla 2 – Mesilato de neramexano 25.0 mg en tabletas recubiertas con película

<b>Componente</b>	<b>Cantidad [mg]</b>	<b>Función</b>
Mesilato de neramexano	25.00	Ingrediente farmacéutico activo
Celulosa microcristalina	206.50	Aglomerante
Croscarmelosa de sodio	12.5	Desintegrante
Dióxido de silicio, coloidal	2.50	Promotor de flujo
Talco	2.50	Abrillantador
Estearato de magnesio	1.00	Lubricante
<b>Peso del núcleo</b>	250.00	
Recubrimiento (HPMC), Opadry o sepifilm	10.00	Recubrimiento
Peso del recubrimiento	10.00	
<b>Peso total de la tableta recubierta</b>	260.00	

Tabla 3 - Mesilato de neramexano 37.5 mg de película sobre tabletas recubiertas

Componentes	Cantidad [mg]	Función
Mesilato de neramexano	37.50	Ingrediente farmacéutico activo
Celulosa microcristalina	309.75	Aglomerante
Croscarmelosa de sodio	18.75	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	3.75	Promotor de flujo
Talco	3.75	Deslizante
Estearato de magnesio	1.50	Lubricante
<b>Peso del núcleo</b>	375.00	
Recubrimiento (HPMC), Opadry o sepifilm	15.00	Recubrimiento
Peso de recubrimiento	15.00	
<b>Peso total de la tableta recubierta</b>	390.00	

Tabla 4 – Mesilato de neramexano 50.0 mg de tabletas recubiertas con película

Componentes	Cantidad [mg]	Función
Mesilato de neramexano	50.00	Ingrediente farmacéutico activo
Celulosa microcristalina	413.00	Aglomerante
Croscarmelosa de sodio	25.00	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	5.00	Promotor de flujo
Talco	5.00	Deslizante
Estearato de magnesio	2.00	Lubricante
<b>Peso del núcleo</b>	500.00	
Recubrimiento (HPMC), Opadry o sepifilm	20.00	Recubrimiento
Peso del recubrimiento total	20.00	
<b>Peso total de la tableta recubierta</b>	520.00	

5 El siguiente ejemplo ilustra la invención sin limitar su alcance

**Ejemplo 1: Ensayo piloto controlado con placebo doble ciego de neramexano para el tratamiento de tinitus**

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

10

## Diseño del estudio

En un estudio en grupo paralelo, controlado con placebo, aleatorizado multicéntrico, doblemente ciego, se estableció la eficacia del neramexano en sujetos que sufrían de tinitus de una severidad al menos moderada. Aproximadamente 100 pacientes, que satisfacían los criterios de inclusión particulares y no tenían ninguno de los criterios de exclusión particulares, fueron aleatorizados para cada uno de cuatro grupos de tratamiento ciego doble (de mesilato de neramexano 25, 50, 75 mg/d o placebo), dando como resultado 400 pacientes en total.

El periodo de tratamiento de 16 semanas, ciego doble consistió de un periodo de sobretitulación de 4 semanas y un periodo de tratamiento con dosis fija de 12 semanas con una dosificación b.i.d. de mantenimiento sin cambios. En el caso de una pobre tolerabilidad, sin embargo, el investigador podría considerar una reducción de dosis en 25 mg/d (o placebo, respectivamente). Después de la fase de tratamiento, hubo un periodo de 4 semanas de seguimiento sin tratamiento activo y restricciones de terapias concomitantes. En total, este estudio involucro siete visitas de estudio: selección, línea base y al final de las semanas 4, 8, 12, 16 y 20.

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

Visita 1 (selección): Después de firmar el formato de consentimiento, el sujeto pasó un examen físico y una prueba de laboratorio clínico. La elegibilidad del paciente para el estudio se evaluó a través de una revisión de los criterios de inclusión/exclusión. Se llevo a cabo una Entrevista de Tinitus inicial. Completo un Tinnitus Beeinträchtigung-Fragebogen (TBF-12) (esto es, una versión alemana de 12 ítems modificada y validada (Greimel KV et al., Tinnitus Beeinträchtigung-Fragebogen (TBF-12). Manual. Frnkfurt am Main: Swets & Zeitlinger B.V.; 2000) del inventario de 25 ítems de Tinnitus Handicap o THI (Newman CW, et al., Development of the Tinnitus Handicap Inventory. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122(2): 143 – 148; Newman CW, et al., Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome. J Am Acad Audiol 1998; 9(2): 153 – 160)). Un cuestionario de Ansiedad Hospitalaria y Escala de Depresión – Subescala de Depresión (HADS-D) y un cuestionario de Hiperacusis (Geräuschuberempfindlichkeit-Fragenbogen (GÜF) (si es aplicable).

Visita 2 (línea base): Al sujeto se preguntó sobre eventos y cambios adversos en medicación/enfermedad concomitantes, eventos/cambios que fueron documentados. El sujeto fue evaluado en cuanto a la elegibilidad para el estudio con base en la revisión de los criterios de inclusión/exclusión. Los procedimientos del ensayo así como las medicaciones permitidas y prohibidas concomitantes fueron revisadas con el sujeto. Se llevó a cabo inicialmente una Entrevista de Tinitus. El sujeto también completo un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si es aplicable). El sujeto fue admitido en el estudio y se dispensó la medicación de estudio (placebo o neramexano) como se describe más abajo.

Visita 3 (semana 4): Esta visita ocurrió al final de la 4 semana de la secuencia de sobretitulación. Al sujeto se le preguntó acerca de eventos y cambios adversos en la medicación/enfermedad concomitante, eventos/cambios que fueron documentados. Se llevó a cabo una Entrevista de Tinitus de seguimiento. El sujeto también completó un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si es aplicable). Se estableció el cumplimiento de la medicación y, se dispensó la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe más abajo.

Visita 4 (semana 8): Esta visita se presentó al final del primer periodo de 4 semanas de tratamiento ciego doble de dosis fija. Se preguntó al sujeto acerca de eventos y cambios adversos en la medicación/enfermedad concomitante, cambios que fueron documentados. Se recolectaron muestras de sangre con el fin de determinar la concentración de neramexano predosis. Se llevó a cabo una Entrevista de Tinitus de seguimiento. El sujeto también completó un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si es aplicable). Se estableció el cumplimiento de la medicación, y se dispensó la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe más abajo.

Visita 5 (semana 12): Esta visita se presentó al final del segundo periodo de 4 semanas de tratamiento ciego doble con dosis fija. Al sujeto se preguntó acerca de eventos y cambios adversos en medicación/enfermedad concomitantes, cambios que fueron documentados. Se llevó a cabo una Entrevista Tinitus. El sujeto también completó un cuestionario TBF-12, HADS-D, y un cuestionario GÜF (si es aplicable). Se estableció el cumplimiento de la medicación y, se dispensó la medicación para las siguientes 4 semanas como se describe más abajo.

Visita 6 (semana 16, final del tratamiento). Esta visita se presentó al final del periodo de tratamiento de 12 semanas ciego doble de dosis fija. Se preguntó al sujeto acerca de eventos y cambios adversos en medicación/enfermedad concomitantes, cambios que fueron documentados. Se llevó a cabo una evaluación de laboratorio clínico. Se llevó a cabo una entrevista de seguimiento de tinitus y el sujeto completó un cuestionario TBF-12, HADS-D y un cuestionario GÜF (si es aplicable). Se llevó a cabo también una audiometría de tono puro (conducción de aire).

Visita 7 (semana 20): Esta visita se presentó al final de las 4 semanas del periodo de seguimiento y después de la última dosis de medicación en estudio. Se llevaron a cabo con el sujeto la revisión de las medicaciones

concomitantes así como la ocurrencia de eventos adversos desde la última visita. Se llevó a cabo una Entrevista de Tinitus de seguimiento, y el sujeto completó el cuestionario TBF-12, HADS-D y el cuestionario GÜF (si era aplicable).

Administración de neramexano

5 Se administraron tabletas de mesilato de neramexano de liberación inmediata (12.5 mg y 25 mg) y un placebo coincidente en forma de tabletas con película de recubrimiento.

10 La medicación se suministró en cajas de blíster que fueron dispensadas de la Visita 2 a la Visita 5. Cada caja de blíster contenía 4 tarjetas de blíster para 4 semanas de tratamiento y una tarjeta de blíster como reserva. Las tarjetas de blíster fueron identificadas según la semana del tratamiento. La medicación diaria dentro de las tarjetas de blíster fue identificada por día. La medicación de estudio para cada día de estudio consistía de 4 tabletas separadas. Una tarjeta de blíster contenía 32 tabletas (7 x 4 tabletas, 4 tabletas por día y una reserva de 4 tabletas para un día). Un paquete de medicación por paciente consistía de 5 cajas. La caja 2 fue agregada como medicación de reserva para la caja 1 (periodo de sobretitulación) y solamente se dispensaba si el sujeto perdía una tarjeta de blíster de la caja 1 o la caja completa.

15 La medicación de estudio fue dispensada en la Visita 2 (línea base, día 0). Cada paciente recibía una caja de blíster que contenía 5 tarjetas de blíster (incluyendo un blíster de reserva) de la medicación de estudio ciego doble (esto es, 32 tabletas). Los sujetos recibieron instrucción de tomar 2 tabletas 2 veces al día (4 tabletas/d), comenzando el día después de la dispensación de la medicación de estudio, hasta que regresaran para su siguiente visita de estudio (Visita 3). Para aquellos sujetos asignados para recibir medicación activa, se incorporaron algunas tabletas de placebo en el régimen de dosificación para asegurar la prueba ciega durante el periodo de sobretitulación. La dosis de mantenimiento fija objetivo de 25, 50 o 75 mg/d fue administrada iniciando con la quinta semana del tratamiento doble ciego y se continuó a lo largo del estudio. En cada una de las visitas subsecuentes (Visitas 3, 4 y 5, correspondientes al final de las semanas 4, 8 y 12) los pacientes recibieron otra caja de blíster que contenía 5 tarjetas de blíster para los intervalos de 4 semanas, con medicación ciega doble para el periodo del tratamiento de intervención hasta la siguiente visita de estudio. La agenda de dosificación se muestra en la Tabla 5.

25 A lo largo del periodo de tratamiento ciego doble, los pacientes continuaron tomando 2 x 2 tabletas de medicación diariamente a un intervalo constante de 12 horas. En el caso de que el paciente ya hubiera tomado la dosis de la mañana de la medicación de estudio en el día de las Visitas 4 y 6 (semana 8 y semana 16), no se hizo toma de muestra de sangre. El investigador tuvo que redispensar una cantidad suficiente de la medicación de estudio. El paciente debería continuar tomando 2 x 2 tabletas a un intervalo constante de 12 horas y haber regresado para la muestra de sangre predosis de neramexano dentro del tiempo ventana dentro de las Visitas 4 y 6.

Tabla 5 – Administración de mesilato de neramexano

Grupo de tratamiento	Periodo de sobretitulación doble ciego de 4 semanas				Periodo doble ciego de dosis fija de 12 semanas	Seguimiento 4 semanas
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4		
Dosis alta	12.5/0	12.5/12.5	25/12.5	25/25	37.5/37.5 (75 mg/d)	-
Dosis media	12.5/0	12.5/0	12.5/12.5	25/12.5	25/25 (50 mg/d)	-
Dosis baja	12.5/0	12.5/0	12.5/0	12.5/0	12.5/12.5 (25 mg/d)	-
Placebo	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	-

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

35 En el caso de pobre tolerabilidad el investigador podría considerar una reducción de dosis de 25 mg/d omitiendo la tableta más grande en la mañana lo que constituiría una reducción de dosis efectiva solamente en los grupos de 75 mg/d y 50 mg/d de mesilato de neramexano. Después de omitir la tableta más grande (25 mg o placebo, respectivamente), de la dosis de la mañana, estos pacientes podrían entonces continuar el curso del estudio como estaba programado, a la vez que recibían solamente una tableta más pequeña como dosis de la mañana (12.5 mg o

placebo, respectivamente) y 2 tabletas de tamaño diferentes (12.5 mg, 25 mg o placebo, respectivamente) como dosis de la tarde. La dosis se mantuvo estable hasta el final del estudio.

5 Los sujetos recibieron la instrucción de tomar la medicación en estudio siempre en un punto de tiempo conveniente para cada individuo pero estable a lo largo del curso del estudio y a un intervalo de dosificación constante de 12 horas (por ejemplo, 6:00 h y 18:00 h o 8:00 h y 20:00 h). En cada visita de estudio, el investigador inquirió acerca de los puntos de tiempo de ingesta de la medicación de estudio del día precedente. Al final de las semanas 4, 8, 12 y 16 (o en una terminación temprana), los pacientes regresaron al sitio del estudio llevando sus cajas de blíster que contenían 5 tarjetas de blíster para establecimiento del cumplimiento de la medicación.

Eficacia

10 Resultados primarios

- El cambio en la marcación total de TBF-12 desde la línea base, (Visita 2) hasta la visita de punto final (Visita 6, esto es, semana 16) fue el punto final de eficacia primario en este estudio.

Resultado secundario

15 - Las marcaciones totales de TBF-12 (valores y cambio absoluto desde la línea base) en todas las visitas postlínea base excepto la visita de punto final.

- Cambio en la marcación total de TBF-12 de la semana 16 a la semana 20 (valores y cambios absolutos).

- Marcaciones factoriales TBF-12 (valores y cambios absolutos desde la línea base, incluyendo el cambio

desde la semana 16 a la semana 20) en todas las visitas postlínea base.

20 - Cuestionario de Hiperacusis GÜF ("Geräuschüberempfindlichkeits-Fragebogen") valores y cambios absolutos desde la línea base, incluyendo el cambio desde la semana 16 a la semana 20, marcaciones totales y factoriales en todas las visitas postlínea base si estaba presente la hiperacusis.

- Impresión global clínica del cambio: el ítem 27 de la entrevista de seguimiento de tinnitus se resumió después de la dicotomización de las respuestas en cualquier mejora (valores 1, 2, 3) contra valores sin mejora (valores 4, 5, 6, 7) y en mejoras marcadas (valores 1, 2) contra mejoras no marcadas (valores 3, 4, 5, 6, 7).

25 - Marcación total de HADS-D así como marcaciones de subescala de depresión y ansiedad (valores y cambio absoluto desde la línea base, también el cambio desde la semana 16 a la semana 20) en todas las distintas postlíneas base.

30 - Valores de la entrevista de tinnitus (inicial y seguimiento) en todas las visitas postlínea base. Cambio absoluto desde la línea base y cambios desde la semana 16 a la semana 20 para los ítems, 8, 9, 10, 19, 20, 21, 24, 25 y 26 de la entrevista de seguimiento.

Análisis de datos

35 Todos los análisis de eficacia se llevaron a cabo en la población ITT utilizando la metodología de última observación llevada hacia adelante (LOCF). Para propósitos de sensibilidad se llevó a cabo adicionalmente un análisis del conjunto preprotocolo y de casos observados. Todas las pruebas estadísticas utilizadas para probar la eficacia primaria (prueba confirmatoria) y los criterios de eficacia secundaria (exploratorios), y todas las pruebas estadísticas adicionales utilizadas para los análisis exploratorios fueron pruebas de hipótesis de dos caras llevadas a cabo a un nivel de significación de 5%. Se calculó la estadística descriptiva para todas las variables estándar.

40 Los cambios desde la línea base (Visita 2) a la semana 16 en la marcación total de TBF-12 fueron analizados utilizando un modelo de dos vías ANCOVA con un grupo de tratamiento y centros de estudio como factores y marcación total de TBF-12 de la línea base como covariable.

Para parámetros de eficacia secundarios, la comparación entre neramexano y placebo se llevo a cabo, si era apropiado, por visita utilizando un ANCOVA de dos vías con el grupo de pretratamiento y centro de estudio como factores y los correspondientes valores de la línea base del parámetro de eficacia como covariable.

45 El estudio clínico mostro resultados prometedores en términos de eficacia y seguridad. Además, los análisis de subgrupos indicaron que los sujetos que fueron clasificados por los respectivos investigadores como aquellos que

padecían de tinnitus coclear (esto es, tinnitus en la región de frecuencia de la pérdida auditiva sensorineural del paciente y un nivel de sensación de tinnitus entre 3 y 12 dB) respondieron bien al tratamiento con neramexano. La figura 1 muestra el cambio en la marcación TBF-12 al final del tratamiento para el grupo de dosis de 50 mg en comparación con el placebo. En el mismo ensayo, los pacientes que fueron tratados con tres (3) a ocho (8) meses desde la aparición del tinnitus (Tabla 6) y pacientes con pérdida moderada de la audición (Tabla 7) mostraron una mejor respuesta (efecto en el tratamiento de tinnitus) al neramexano en comparación con la población de estudio total (Tabla 8). Especialmente en el grupo de dosis de 50 mg, la mejora (en comparación con el tratamiento con placebo) en pacientes cuya aparición del tinnitus se dio de tres a ocho meses antes del inicio del tratamiento o quienes mostraron una pérdida moderada de la audición fue marcadamente superior (- 1.9 puntos de diferencia en cada grupo) y alcanzo un significado estadístico en el análisis post-hoc (p = 0.019 y 0.024), mientras que la diferencia al placebo en la población de estudio total fue solamente de 0.8 puntos y falló en alcanzar un significado estadístico (p = 0.098).

En pacientes que se presentaban en la línea base con síntomas clínicos de ansiedad o depresión, según se indicaba mediante una marcación total de 10 o más medidas en la escala de ansiedad hospitalaria y depresión (HADS), el tratamiento con una dosis diaria de 50 o 75 mg de neramexano en monoterapia produjo un beneficio más débil en comparación con tal tratamiento en pacientes con una marcación por debajo de 10 en la línea base (Tabla 9). Puesto que la ansiedad y la depresión son problemas médicos comunes en los pacientes con tinnitus (Reynolds et al., Clin.. Otolaryngol., 2004, 29, 628 – 634), una combinación de antidepresivos y fármacos antiansiedad con neramexano puede ofrecer beneficios adicionales para el tratamiento de este subgrupo de pacientes de tinnitus.

**Tabla 6**

Sujetos con duración de tinnitus 3 a <8 meses

Cambio en la marcación total de TBF-12 (rango 0-24) desde la línea base a la semana 16 (ITT-LOCF)

		Semana 16							
		Línea base	Semana 16		Neramexano – Placebo				
			Media	Cambio en	Cambio en	LS Media		Valor	
		n	Media ± SD	real ± SD	LS Media ± SD	Diff± SE	95% CI	p <sup>1</sup>	
ITT-LOCF									
	Placebo	50	14.1 ± 3.4	11.8 ± 4.6	-2.3 ± 3.3	- 2.2	n.a	n.a	n.a
25 mg/d									
	Neramexano	45	14.9 ± 3.8	12.3 ± 4.9	-2.5 ± 3.0	- 2.2	0.0 ± 0.8 [-1.6, 1.5]		0.983
50 mg/d									
	Neramexano	45	14.2 ± 3.4	10.0 ± 5.1	-4.2 ± 3.9	-4.0	-1.9 ± 0.8 [-3.4, 0.3]		0.019
75 mg/d									
	Neramexano	41	14.0 ± 3.3	10.6 ± 5.0	-3.4 ± 4.0	-3.3	-1.1 ± 0.8 [-2.7, 0.5]		0.173

<sup>1</sup> Valores p son derivados de un modelo ANCOVA incluyendo línea base como covariable y tratamiento así como centros reunidos como factores.

CI = intervalo de confianza, Diff = diferencia, ITT = intento de tratamiento, LOCF = última observación llevada a cabo hacia adelante,

5 LS media = media en mínimos cuadrados (medio ajustado para covariables), n = número de pacientes con datos, n.a. = no aplicable, SD = desviación estándar, SE = error estándar

**Tabla 7**

Sujetos con pérdida moderada de audición

Cambio en la marcación total de TBF-12 (rango 0-24) desde la línea base a la semana 16 (ITT-LOCF)

		Línea base		Semana 16		Semana 16 Neramexano – Placebo			
		n	Media ± SD	Media real ± SD	Cambio en Media ± SD	Cambio en LS Media	LS Media Diff ± SE	95% CI	Valor p <sup>1</sup>
ITT-LOCF									
20	Placebo	42	14.8 ± 3.9	12.8 ± 5.2	-2.0 ± 4.3	- 2.0	n.a	n.a	n.a
	25 mg/d								
	Neramexano	33	14.6 ± 4.2	13.1 ± 5.8	-1.5 ± 3.4	- 1.3	0.7 ± 0.9	[-1.2, 2.5]	0.474
	50 mg/d								
	Neramexano	43	15.3 ± 3.5	11.5 ± 5.2	-3.8 ± 3.9	-3.9	-1.9 ± 0.8	[-3.6, -0.3]	0.024
25	75 mg/d								
	Neramexano	30	13.9 ± 3.1	12.0 ± 4.6	-1.9 ± 3.2	-1.8	-0.2 ± 0.9	[-1.6, 2.1]	0.797

<sup>1</sup> Valores p son derivados de un modelo ANCOVA incluyendo línea base como covariable y tratamiento así como centros reunidos como factores.

30 CI = intervalo de confianza, Diff = diferencia, ITT = intento de tratamiento, LOCF = última observación llevada a cabo hacia adelante,

LS media = media en mínimos cuadrados (medio ajustado para covariables), n = número de pacientes con datos, n.a. = no aplicable, SD = desviación estándar, SE = error estándar

**Tabla 8**

Estudio total de población

Cambio en la marcación total de TBF-12 desde la línea base hasta la semana 16 (ITT-LOCF)

5	Línea base		Semana 16		Semana 16				
					Neramexano – Placebo				
10	n	Media ± SD	Media real ± SD	Cambio en Media ± SD	Cambio en LS Media	LS Media	Diff ± SE	95% CI	Valor p <sup>1</sup>
	ITT-LOCF								
	Placebo	111	14.4 ± 3.7	12.0 ± 4.9	-2.4 ± 3.6	- 2.3	n.a	n.a	n.a
15	25 mg/d								
	Neramexano	106	14.4 ± 3.9	12.4 ± 5.3	-2.0 ± 3.4	- 1.8	0.5 ± 0.5	[-0.5, 1.5]	0.359
	50 mg/d								
	Neramexano	106	14.5 ± 3.3	11.2 ± 5.1	-3.2 ± 4.1	- 3.1	-0.8 ± 0.5	[-1.8, 0.2]	0.098
	75 mg/d								
20	Neramexano	99	13.9 ± 3.7	11.0 ± 5.1	-2.9 ± 3.9	-2.8	-0.5 ± 0.5	[-1.6, 0.5]	0.289

<sup>1</sup> Valores p son derivados de un modelo ANCOVA incluyendo línea base como covariable y tratamiento así como centros reunidos como factores.

CI = intervalo de confianza, Diff = diferencia, ITT = intento de tratamiento, LOCF = última observación llevada a cabo hacia adelante,

25 LS media = media en mínimos cuadrados (medio ajustado para covariables), n = número de pacientes con datos, n.a. = no aplicable, SD = desviación estándar, SE = error estándar

**Tabla 9**

Cambios en la marcación total de TBF-12 desde la línea base a la semana 16 - estratificada por subescalas de HADS-D agrupadas en la línea base (ITT-LOCF)

5	25 mg/d neramexano (N = 106)			50 mg/d neramexano (N = 106)			75 mg/d neramexano (N = 99)			
	Semana 16 Neramexano - Placebo									
10	n	LS Media	Valor	n	LS Media	Valor	n	LS Media	Valor	
		n	p			p			p	
Subescala de depresión										
15	0 - 7	69	-0.3	0.634	76	-1.3	0.039	69	-0.9	0.153
	8 - 10	22	0.6	0.600	18	-1.1	0.353	18	0.0	0.984
	>10	15	3.9	0.043*	12	3.3	0.155	12	0.4	0.847
Subescala de ansiedad										
20	0 - 7	47	0.2	0.835	55	-0.5	0.472	51	0.1	0.892
	8 - 10	30	-2.3	0.022	24	-2.9	0.008	30	-3.1	0.003
	>10	29	2.3	0.020*	27	0.6	0.573	18	0.3	0.802

\*= en favor de placebo

25 ITT = intento de tratamiento, LOCF = última observación llevada hacia adelante,

LS media = media de mínimos cuadrados (media ajustada para covariables), N = número de pacientes en el grupo del tratamiento respectivo, n = número de pacientes con datos.

30 Estos hallazgos demuestran que el neramexano es efectivo en el tratamiento de sujetos con tinitus que se origina en la cóclea y antes de la etapa de centralización y que, por lo tanto, el neramexano puede ser útil en el tratamiento de pacientes con tinitus coclear.

La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas aquí, en efecto, las diversas modificaciones de la invención además de las descritas aquí serán evidentes para las personas experimentadas en la técnica a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones están previstas para caer dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

**REIVINDICACIONES**

1. Neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la prevención de tinitus, donde el tratamiento se presenta dentro de tres a doce meses de la aparición del tinitus (tinitus subagudo).
- 5 2. Uso de neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de tinitus, donde el tratamiento ocurre desde tres a once meses de la aparición del tinitus (tinitus subagudo).
3. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el tratamiento ocurre durante los tres a ocho meses de la aparición del tinitus.
- 10 4. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el tinitus está asociado con pérdida de la audición, o donde el tinitus está asociado con pérdida de audición moderada.
- 5 5. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es mesilato de neramexano.
- 15 6. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el mesilato de neramexano se administra en un rango que va desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 150 mg/día o el mesilato de neramexano se administra en un rango que va desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 100 mg/día, o donde el mesilato de neramexano se administra a aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 75 mg/día, o donde el mesilato de neramexano se administra a aproximadamente 50 mg/día, o donde el mesilato de neramexano se administra a aproximadamente 75 mg/día.
- 20 7. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día, dos veces al día (b.i.d.), o tres veces al día.
- 25 8. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra dos veces al día.
9. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una formulación de liberación inmediata o en una formulación de liberación modificada.
- 30 10. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde se administra un agente farmacéutico adicional que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento o prevención de tinitus y, opcionalmente, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 11. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde se administran un agente farmacéutico adicional seleccionado de fármacos antidepresivos o anti ansiedad, antagonistas de dopamina, ligandos Alif2Delta, y antagonistas de NK1 y, opcionalmente, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 12. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde el fármaco antidepresivo o anti ansiedad es un inhibidor selectivo de la retoma de serotonina (SSRI), un inhibidor de la retoma de serotonina-noerpinefrina (SNRI), un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico (NASSA), un inhibidor de la retoma de norepinefrina (noradrenalina (NRI), un inhibidor de la retoma de la retoma de norepinefrina- dopamina, o un agonista de la serotonina 1A.
- 45 13. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde el neramexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente farmacéutico adicional se administran conjuntamente.
14. El neramexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde el neramexano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente farmacéutico adicional se administra en una formulación individual.

Figura 1:

Análisis estratificado del cambio de marcación total de TBF-12 frente a la línea base por presencia de tinnitus coclear, grupo de 50 mg/d de neramexano, población con previsión de tratamiento, última observación adelantada.

