

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 042**

51 Int. Cl.:
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/4458 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04785397 .3**
96 Fecha de presentación: **07.10.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1680144**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.07.2006**

54 Título: **SOLUCIÓN DE METILFENIDATO Y PROCEDIMIENTOS DE ADMINISTRACIÓN Y PRODUCCIÓN ASOCIADOS.**

30 Prioridad:
08.10.2003 US 509704 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.01.2012

73 Titular/es:
Mallinckrodt LLC
675 McDonnell Boulevard
Hazelwood, MO 63042, US

72 Inventor/es:
HERMAN, Clifford, J.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 373 042 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

Solución de metilfenidato y procedimientos de administración y producción asociados

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una solución de metilfenidato y, más particularmente, a una solución de metilfenidato farmacéuticamente aceptable, que exhibe una estabilidad química suficiente para proporcionar una vida útil satisfactoria.

Antecedentes de la invención

10 El metilfenidato HCl, CAS No. 298-59-9, se prescribe principalmente para tratar un trastorno de déficit de atención/hiperactividad en niños. El metilfenidato HCl está disponible actualmente como una cápsula o comprimido a base de sólidos, típicamente en dosis de 5 mg o más altas. Las formulaciones a base de sólidos tienen limitaciones inherentes, ya que las cápsulas y los comprimidos pueden ser difíciles de subdividir. Por lo tanto, es difícil administrar con precisión cualquier dosis que no sea un múltiplo de las dosis estándar disponibles. Además, las cápsulas y los comprimidos presentan dificultades para ser tragadas por algunos pacientes. Por lo tanto, se desea una formulación líquida de metilfenidato HCl.

15 El documento EP-A1 163 907 divulga soluciones que comprenden 1-treo-metilfenidato para el tratamiento de la depresión.

20 Desafortunadamente, no se ha conseguido que el metilfenidato HCl sea químicamente estable en los vehículos líquidos convencionales. La principal vía de degradación del metilfenidato HCl en solución es la hidrólisis, que resulta en la formación de ácido treo- α -fenil-2-piperidinacético (principal) y ácido 2-piperidineacético, compuestos α -fenil-metil éster (secundarios). Además de exhibir estabilidad, la solución de metilfenidato HCl debe ser farmacéuticamente aceptable y debe tener un sabor aceptable.

Por tanto, es deseable proporcionar una solución de metilfenidato HCl que sea químicamente estable, farmacéuticamente aceptable y agradable al paladar.

Resumen de la invención

25 En un primer aspecto de la presente invención, se divulga una solución de metilfenidato según se describe en la reivindicación 1. Esta solución comprende, en la realización preferente, una cantidad terapéutica de metilfenidato HCl. La concentración de metilfenidato viene determinada, típicamente, por el volumen de dosificación deseado. La solución comprende además de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 5.0 mg/ml de al menos un ácido orgánico que mejora el sabor, proporcionando acidez. El metilfenidato y el ácido orgánico son disueltos en un sistema solvente que comprende al menos un solvente no acuoso. Esta solución de metilfenidato es químicamente estable.

30 En otro aspecto de la presente invención, se divulga el uso de la solución de metilfenidato de la presente invención como una solución oral.

35 Estos son meramente dos aspectos ilustrativos de la presente invención y no deberían considerarse como una lista que incluye la totalidad de los innumerables aspectos asociados con la presente invención. Estos y otros aspectos serán evidentes para las personas con conocimientos en la materia, a la luz de la divulgación siguiente.

Descripción detallada de la invención

40 El metilfenidato HCl es el componente principal preferente que es utilizado con la presente invención. Aunque la forma clorhidrato de metilfenidato es la utilizada más comúnmente en la actualidad, se entiende que la presente invención se podría aplicar a cualquier forma terapéutica de compuesto de metilfenidato, incluyendo, pero sin limitarse a, base de metilfenidato y sales de metilfenidato farmacéuticamente aceptables.

45 La concentración del metilfenidato HCl es variable y puede ser determinada por la dosis y el volumen deseados. Por ejemplo, una solución de metilfenidato HCl de 1 mg/ml proporcionará una dosis de 5 mg por cucharadita de dosis oral, y una solución de metilfenidato HCl de 2 mg/ml proporcionará una dosis de 10 mg por cucharadita de dosis oral. Estas concentraciones corresponden a dos dosis disponibles actualmente, pero pueden ser más altas. Sin embargo, debido a que el metilfenidato HCl es suministrado en una solución, la dosis puede ser manipulada fácilmente para prescribir una dosis no estándar. La concentración de metilfenidato HCl en la solución es de 0,1 mg/ml a 10,0 mg/ml.

50 Un sistema solvente completamente acuoso no es adecuado para una solución de metilfenidato HCl, debido a problemas con la solubilidad y la estabilidad. Por lo tanto, es necesario proporcionar un sistema solvente farmacéuticamente aceptable en el que el metilfenidato HCl sea suficientemente estable para proporcionar una vida útil adecuada. El sistema solvente es al menos un solvente 50% no acuoso. Los porcentajes proporcionados en la

presente memoria, relacionados con el sistema solvente, están en porcentajes peso/peso solo del sistema solvente, mientras no se especifique lo contrario.

Otra consideración en la formulación del sistema solvente es el gusto. La característica de sabor general de la solución es especialmente importante en el área de la medicina pediátrica.

5 Se ha encontrado que los compuestos de glicol mejoran, en gran medida, la estabilidad de las soluciones de metilfenidato HCl. El glicol puede ser propilenglicol, polietilenglicol o cualquier otro producto polialquilenglicol farmacéuticamente aceptable, tales como los conocidos en la técnica como la serie "PEG", o sus mezclas. Los compuestos PEG se definen como estructuras químicas que tienen 2 ó 3 átomos de carbono en la fracción alqueno de sus estructuras químicas y un peso molecular medio de 200 a 4.000.

10 Una solución de glicol al 100% proporcionaría una solución de metilfenidato HCl químicamente estable; sin embargo, la solución resultante presentaría otros problemas. En este nivel, ciertos glicoles ya no serían farmacéuticamente aceptables. El propilenglicol, por ejemplo, excedería los niveles de seguridad aceptables. Además, el sabor sería menos que deseable. Aunque el propilenglicol mejora la estabilidad del metilfenidato HCl, imparte un mal sabor a concentraciones más altas. Por lo tanto, el polietilenglicol (en adelante, PEG) es preferente por razones relacionadas con el sabor y la seguridad. El sistema solvente utiliza del 10% al 70% de glicol, siendo más preferente del 10% al 30%, siendo más preferente del 10% al 20%, y siendo el valor óptimo aproximadamente el 15%.

20 Los compuestos de poliol proporcionan otro solvente no acuoso farmacéuticamente aceptable. Los productos de poliol aceptables incluyen, pero se limitan a, aquellos que tienen más de dos grupos hidroxilo en sus estructuras químicas, tales como glicerina, sorbitol o azúcares simples, tales como glucosa y fructosa y sus mezclas. Estos polioles tienen una característica adicional en el sentido de que imparten un sabor dulce a la solución global y actúan como conservante. En una realización preferente, el poliol es glicerina. El sistema solvente de la presente invención incluye del 30% al 70% de poliol, siendo más preferente del 40% al 60%, siendo más preferente del 45% al 55% y siendo aproximadamente el 50% el valor óptimo.

25 Aunque el sistema solvente puede ser completamente no acuoso, la adición de agua mejora el sabor de la solución. El sistema solvente incluye hasta el 50% de agua, siendo más preferente del 10% al 45%, siendo más preferente del 30% al 40% y siendo aproximadamente el 35% el valor óptimo.

30 El ácido orgánico incluido en la solución de metilfenidato HCl, químicamente estable, de la presente invención es, preferentemente, cualquier ácido orgánico farmacéuticamente aceptable adecuado. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y sus mezclas. Los ácidos orgánicos, que mejoran el sabor de la solución son especialmente útiles. El ácido cítrico, por ejemplo, añade acidez, que es un mejorador del sabor, y puede desempeñar un papel en la estabilidad general de la solución. La concentración del ácido orgánico en el sistema solvente está, preferentemente, en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 5,0 mg/ml, siendo más preferente de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 3,0 mg/ml, siendo más preferente de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml y siendo 1,0 mg/ml el valor óptimo.

35 Aditivos farmacéuticamente aceptables adicionales pueden ser añadidos a la solución de metilfenidato HC, tal como se conoce en la técnica. Estos aditivos incluyen, pero no se limitan a, aromas, colorantes, tampones y conservantes. La solución de metilfenidato de la presente invención puede ser almacenada en cualquier recipiente no reactivo. Los recipientes de vidrio y/o plástico son preferentes en la actualidad.

40 Los productos principales de degradación de la solución de metilfenidato HCl son ácido treoacético, con un componente menor de ácido 2 piperidineacético, α -fenil-metil éster. Se han observado otros productos de reacción menores, pero no son estadísticamente significativos.

45 Típicamente, la solución de metilfenidato HCl resultante sería administrada oralmente. Sin embargo, la solución de metilfenidato HCl podría ser administrada por vía intravenosa o por inhalación, si es nebulizada apropiadamente. Además, la solución de metilfenidato HCl de la presente invención puede ser adaptada para su uso en una cápsula de gel.

50 Una cantidad terapéuticamente efectiva de metilfenidato HCl en una solución líquida, según la presente invención, puede ser usada para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno tratable mediante metilfenidato. Dichos trastornos incluyen, pero no se limitan a, trastornos de comportamiento, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, depresión, dislexias específicas, disfunción cerebral, deterioro cognitivo en SIDA y afecciones relacionadas con SIDA, estado de alerta en pacientes geriátricos o con Alzheimer. Además, una cantidad terapéuticamente efectiva de metilfenidato HCl en una solución líquida, según la presente invención, puede ser para la fabricación de un medicamento para su uso en la recuperación de víctimas de accidentes cerebrovasculares. La solución de metilfenidato HCl puede ser almacenada en un recipiente no reactivo durante un período de tiempo

predeterminado, antes de la administración de la solución de metilfenidato.

Tal como se observa en los ejemplos siguientes, la solución de metilfenidato HCl de la presente invención es estable a 25°C y también bajo condiciones de almacenamiento aceleradas. Aunque las soluciones preferentes actualmente experimentan cierta hidrólisis, la tasa de hidrólisis extrapolada predice una vida útil de al menos dos años a 25°C.

5 Ejemplo 1

Se preparó 1,0 mg/ml de metilfenidato HCl. Glicerina, USP y 630,09 g y 350,03 g de agua desionizada fueron colocados en un recipiente y fueron agitados hasta que se formó una solución homogénea. Se añadieron 181,45 g de polietilenglicol 1450 y se agitó hasta que se disolvieron. Se añadieron 2,50 g de ácido cítrico, USP y se agitó hasta que se disolvieron. Se añadieron 1,01 g de metilfenidato HCl, USP y se agitó hasta que se disolvieron. Se añadió un aroma de uva y se agitó para su incorporación. La formulación resultante fue transferida a contenedores de HDPE, en cantidades de 30 ml y los contenedores fueron sellados usando un sellador de inducción. Las muestras fueron almacenadas a 25°C / 60% HR (T1) y 40°C / 75% HR (T2). Las muestras fueron analizadas por medio de HPLC, para ácido treoacético (TA), ácido 2-piperidineacético, α -fenil-metil éster (E1) y metilfenidato a intervalos de 2, 3, 6 y 9 meses. Las muestras fueron ensayadas también para pH, color y olor. Los datos del Ejemplo 1 se muestran en la Tabla 1 siguiente:

Tabla 1

Metilfenidato HCl 1,0 mg/ml		APHA	Estándar	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g/ml}$	Metilfenidato	
Meses	Temp	pH	Color	Olor	TA	E1	% recuperado
0		3,28	5	1	0,5	-	100,76
2	T1	3,18	5	1	1,91	2,11	100,50
2	T2	3,18	5	1	8,91	0,64	97,49
3	T1	3,10	5	2	2,6	0,3	99,93
3	T2	3,02	5	2	11,7	1,6	97,22
6	T1	3,01	5	2	4,9	0,1	99,92
6	T2	2,98	5-10	1	22,6	3,2	93,94
9	T1	2,97	5-10	2	6,8	0,2	97,71
9	T2	2,80	5-10	2	31,6	1,6	89,31

T1 = 25°C

T2 = 40°C

1 = uva

2 = uva suave

3 = uva agria

Ejemplo 2

Se prepararon 2,0 mg/ml de metilfenidato HCl. Se colocaron 630,03 g de glicerina, USP y 349,99 g de agua desionizada en un recipiente y se agitó hasta que se formó una solución homogénea. Se añadieron 181,50 g de polietilenglicol 1450 y se agitó hasta que se disolvieron. Se añadieron 2,50 g de ácido cítrico, USP y se agitó hasta que se disolvieron. Se añadieron 2,02 g de metilfenidato HCl, USP, y se agitó hasta que se disolvieron. Se añadió un aroma

ES 2 373 042 T3

de uva y se agitó para su incorporación. Las soluciones fueron tratadas y analizadas como en el Ejemplo 1.

Los datos del Ejemplo 2 se muestran en la Tabla 2 siguiente:

Tabla 2

Metilfenidato HCl 1,0 mg/ml			APHA	Estándar	µg/ml	µg/ml	Metilfenidato
Meses	Temp	pH	Color	Olor	TA	E1	% recuperado
0		3,21	5	1	0,6	-	100,28
2	T1	3,12	5	1	3,77	2,22	99,85
2	T2	3,12	5	1	18,70	1,11	97,61
3	T1	3,04	5	2	5,5	0,4	99,92
3	T2	3,00	5	2	24,4	3,0	97,45
6	T1	2,98	5	2	10,2	0,6	100,49
6	T2	3,00	5-10	2	47,7	6,0	94,81
9	T1	2,87	5-10	3	14,0	0,3	99,37
9	T2	2,76	5-10	3	67,6	3,0	91,63

T1 = 25°C

T2 = 40°C

1 = uva

2 = uva suave

3 = uva agria

5 Ejemplo 3

Se prepararon tres soluciones de 2,0 mg/ml metilfenidato HCl, como en el Ejemplo 2, que resultaron en las composiciones siguientes:

Componente	Concentración (mg/ml)
Metilfenidato HCl, USP	2,0
Glicerina, USP	630
PEG 1450, NF	181,50
Agua desionizada	350
Ácido cítrico, USP	0,5, 2,5 y 5,0
Aromatizante de uva	0,5

ES 2 373 042 T3

Las soluciones fueron analizadas como en los Ejemplos 1 y 2, después de un almacenamiento a 25°C, 30°C, 40°C y 50°C, en intervalos de uno y dos meses. Estos datos se muestran en la Tabla 3 siguiente:

Tabla 3

Metilfenidato HCl 1,0 mg/ml		Ácido cítrico	APHA	Estándar	µg/ml	µg/ml	Metilfenidato	
Tiempo	Temp	mg/ml	pH	Color	Olor	TA	E1	% recuperado
1 mes	T1	0,5	3,29	5	1	2,4	0,2	99,70
	T1	2,5	2,90	5	1	2,8	0,0	97,24
	T1	5,0	2,71	5	1	3,6	0,0	98,89
	T2	0,5	3,32	5	1	3,0	0,4	99,75
	T2	2,5	2,89	5	1	3,4	0,1	99,41
	T2	5,0	2,72	5	1	4,2	0,0	99,58
	T3	0,5	3,35	5	1	8,8	1,7	98,65
	T3	2,5	2,91	5	1	8,7	0,8	98,36
	T3	5,0	2,75	5	1	11,1	0,6	98,53
	T4	0,5	3,31	5	1	23,7	6,2	98,31
	T4	2,5	2,93	5	1	21,2	2,9	98,44
	T4	5,0	2,78	5	1	26,6	2,4	97,35
2 meses	T1	0,5	3,29	5	2	5,0	0,6	98,29
	T1	2,5	2,86	5	1	6,1	0,0	98,91
	T1	5,0	2,70	5	2	8,1	0,0	98,83
	T2	0,5	3,27	5	1	6,0	0,7	98,29
	T2	2,5	2,83	5	1	7,1	0,3	100,29
	T2	5,0	2,67	5	1	9,5	0,3	99,60
	T3	0,5	3,30	5	2	24,4	5,1	96,74
	T3	2,5	2,87	5	2	24,1	2,3	97,41
	T3	5,0	2,71	5	2	30,4	1,9	97,57
	T4	0,5	3,02	5	3	62,1	15,6	91,53

ES 2 373 042 T3

(Cont.)

T4	2,5	2,85	5	3	59,1	9,3	91,72
T4	5,0	2,70	5	3	71,1	7,8	92,38

T1 = 25°C/60% HR

T2 = 30°C

T3 = 40°C/75% HR

T4 = 50°C

1 = uva

2 = uva suave

3 = uva agria

REIVINDICACIONES

1. Solución de metilfenidato HCl que comprende:
de 0,1 mg/ml a 10,0 mg/ml de metilfenidato HCl; y,
de 0,5 mg/ml a 5,0 mg/ml de al menos un ácido orgánico, estando disueltos el metilfenidato HCl y el al menos un ácido orgánico en un sistema solvente, comprendiendo el sistema solvente:
5 hasta el 50% de agua;
del 30% al 70% de al menos un solvente de poliol; y
del 10% al 70% de al menos un solvente de glicol.
2. Solución de metilfenidato HCl según la reivindicación 1, que comprende:
10 de 0,1 mg/ml a 10,0 mg/ml de metilfenidato HCl; y,
de 0,5 mg/ml a 3,0 mg/ml de al menos un ácido orgánico, estando disueltos el metilfenidato HCl y el al menos un ácido orgánico en un sistema solvente, comprendiendo el sistema solvente:
del 10% al 45% de agua;
del 40% al 60% de al menos un solvente de poliol; y
15 del 10% al 30% de al menos un solvente de glicol.
3. Solución de metilfenidato HCl según la reivindicación 1, que comprende:
de 0,1 mg/ml a 10,0 mg/ml de metilfenidato HCl; y,
de 0,5 mg/ml a 1,5 mg/ml de al menos un ácido orgánico, estando disueltos el metilfenidato HCl y el al menos un ácido orgánico en un sistema solvente, comprendiendo el sistema solvente:
20 del 30% al 40% de agua;
del 45% al 55% de al menos un solvente de poliol; y
del 10% al 20% de al menos un solvente de glicol.
4. Solución de metilfenidato HCl según la reivindicación una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el al menos un ácido orgánico es seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y sus mezclas.
25
5. Solución de metilfenidato HCl según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el al menos un solvente de poliol no acuoso es seleccionado de entre el grupo que consiste en glicerina, sorbitol, glucosa, fructosa y sus mezclas.
6. Solución de metilfenidato HCl según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el al menos un solvente de poliol es seleccionado de entre el grupo que consiste en glicerina, sorbitol, sacarosa, fructosa y sus mezclas.
30
7. Solución de metilfenidato HCl según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el al menos un solvente de glicol es seleccionado de entre el grupo que consiste en productos de propilenglicol, polialquilenglicol y sus mezclas.
8. Solución de metilfenidato HCl según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que incluye además al menos un aditivo farmacéutico seleccionado de entre el grupo que consiste en aromas, colorantes, tampones, conservantes y sus mezclas.
35
9. Solución de metilfenidato HCl según la reivindicación 4, en la que el al menos un ácido orgánico incluye ácido cítrico.
10. Solución de metilfenidato HCl según la reivindicación 5, en la que el al menos un solvente de poliol incluye glicerina.
40
11. Solución de metilfenidato HCl según la reivindicación 7, en la que el al menos un solvente de glicol incluye polietilenglicol.

12. Procedimiento de producción de una solución de metilfenidato HCl, químicamente estable, que comprende:
determinar una dosis de metilfenidato HCl,
disolver el metilfenidato HCl y de 0,5mg/ml a 5,0 mg/ml de al menos un ácido orgánico en un sistema solvente, comprendiendo el sistema disolvente:
- 5 hasta un 50% de agua;
del 30% al 70% de al menos un solvente de poliol; y
del 10% al 70% de al menos un solvente de glicol.
13. Procedimiento de producción de una solución de metilfenidato HCl según la reivindicación 12, que comprende:
determinar una dosis de metilfenidato HCl,
- 10 disolver el metilfenidato HCl y de 0,5mg/ml a 5,0 mg/ml de al menos un ácido orgánico en un sistema solvente, comprendiendo el sistema disolvente:
del 10% al 45% de agua,
del 40% al 60% de al menos un solvente de poliol; y
del 10% al 30% de al menos un solvente de glicol.
- 15 14. Procedimiento de producción de una solución de metilfenidato HCl según la reivindicación 13, que comprende:
determinar una dosis de metilfenidato HCl de 0,1 mg/ml a 10 mg/ml;
disolver el metilfenidato HCl y de 0,5mg/ml a 1,5 mg/ml de al menos un ácido orgánico en un sistema solvente, comprendiendo el sistema disolvente:
del 30% al 40% de agua;
- 20 del 45% al 55% de al menos un solvente de poliol; y
del 10% al 20% de al menos un solvente de glicol.
15. Procedimiento de producción de una solución de metilfenidato HCl según una cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en el que el al menos un ácido orgánico es seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y sus mezclas.
- 25 16. Procedimiento de producción de una solución de metilfenidato HCl según una cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en el que el al menos un solvente de poliol es seleccionado de entre el grupo que consiste en glicerina, sorbitol, sacarosa, fructosa y sus mezclas.
17. Procedimiento de producción de una solución de metilfenidato HCl según una cualquiera de las reivindicaciones 12-16, en el que el al menos un solvente de glicol es seleccionado de entre el grupo que consiste en productos de propilenglicol, polialquilenglicol y sus mezclas.
- 30 18. Procedimiento de producción de una solución de metilfenidato HCl según una cualquiera de las reivindicaciones 12-17, que incluye además disolver al menos un aditivo farmacéutico seleccionado de entre el grupo que consiste en aromatizantes, colorantes, tampones, conservantes y sus mezclas en la solución de metilfenidato.
19. Solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en terapia.
- 35 20. Uso de la solución según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de comportamiento, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, depresión, dislexias específicas, disfunción cerebral, deterioro cognitivo en SIDA y afecciones relacionadas con SIDA, estado de alerta en pacientes geriátricos o con Alzheimer y víctimas de accidentes cerebrovasculares.
- 40 21. Uso según la reivindicación 20, en el que la solución o el medicamento puede ser administrado en un procedimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en administración oral, administración intravenosa y administración por inhalación.

22. Solución según la reivindicación 19, en la que la solución puede ser administrada en un procedimiento seleccionado de entre el grupo que consiste en administración oral, administración intravenosa y administración por inhalación.