

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 917**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/616** (2006.01)  
**C07C 69/86** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06743005 .8**  
96 Fecha de presentación: **20.05.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1890994**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

54 Título: **COMPLEJOS DE PRINCIPIOS ACTIVOS ESTABLES DE SALES DEL ÁCIDO O-ACETILSALICÍLICO CON AMINOÁCIDOS BÁSICOS Y GLICINA.**

30 Prioridad:  
**02.06.2005 DE 102005025283**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.02.2012**

73 Titular/es:  
**Bayer Pharma Aktiengesellschaft  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:  
**FRANCKOWIAK, Gerhard;  
LEDWOCH, Wolfram;  
SCHWEINHEIM, Eberhard y  
HAYAUCHI, Yutaka**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 373 917 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

Complejos de principios activos estables de sales del ácido o-acetilsalicílico con aminoácidos básicos y glicina

La presente invención se refiere a complejos de principios activos estables de sales del ácido acetilsalicílico con aminoácidos básicos y glicina, a un procedimiento para su preparación y a su uso como medicamentos.

- 5 La actividad analgésica del ácido o-acetilsalicílico (Aspirina®) se ha aprovechado terapéuticamente desde hace tiempo. De este modo, se usa el ácido o-acetilsalicílico como analgésico, antipirético, antirreumático y como principio activo no esteroideo antiinflamatorio, por ejemplo para el tratamiento de artritis, neuralgias y mialgias.

De todas las maneras, el ácido acetilsalicílico es soluble sólo hasta un límite y, por lo tanto, la velocidad de reabsorción está limitada. Precisamente en el caso de dolores, sobre todo de migrañas, para el efecto terapéutico es deseable y necesario un flujo rápido del principio activo en el organismo. Hasta la fecha esto pudo lograrse sólo mediante formas farmacéuticas adecuadas, tales como, por ejemplo, comprimidos efervescentes o comprimidos masticables tamponados.

Una posibilidad de lograr rápidamente un nivel en sangre alto del principio activo es el aumento de la velocidad de disolución del mismo principio activo. Esto se logra con sales del ácido o-acetilsalicílico. Además, se puede destacar en el caso de una administración oral prolongada una buena tolerancia del o-acetilsalicilato.

Las sales conocidas del ácido acetilsalicílico son, entre otras, las sales del ácido acetilsalicílico con aminoácidos básicos. Como aminoácidos básicos se usan L-lisina, D,L-lisina o arginina. También pueden añadirse cantidades determinadas de glicina. Terapéuticamente se usa la sal del ácido acetilsalicílico (AAS) con el aminoácido lisina. En el caso del medicamento más habitual con lisinato de AAS se trata de una forma farmacéutica para administración parenteral que contiene adicionalmente glicina. Está en el mercado con la denominación Aspisol® (hasta la mitad del 2005). La glicina se añade sólida al lisinato de AAS de tal modo que se tiene una mezcla de lisinato de AAS y glicina.

Una cierta desventaja del o-acetilsalicilato reside hasta la fecha en su insuficiente estabilidad. Por una parte, se tiene como resultado de ello una durabilidad limitada de los preparados farmacéuticos preparados a partir de estas sales. Por otra parte, no puede llevarse a cabo una esterilización dado el caso necesaria del principio activo debido a la insuficiente estabilidad térmica de estas sales mediante una termoesterilización, sino que debe realizarse por otras vías tales como, por ejemplo, mediante gasificación con óxido de etileno.

La estabilidad reducida del o-acetilsalicilato se puede atribuir una reacción inversa del producto conocida por el experto para dar ácido o-acetilsalicílico y el aminoácido correspondiente. El aminoácido reacciona después con el ácido o-acetilsalicílico con disociación del grupo acetilo (amidolisis) y liberación del ácido salicílico. No obstante, la presencia de ácido salicílico libre en preparados farmacéuticos no es deseada y, por lo tanto, se limita a un valor reducido aceptable (Arch. Pharm. 318, 120, 1985).

En el documento WO 02/005782 y el documento WO 03/059323 se describen sales de ácido o-acetilsalicílico con aminoácidos básicos que presentan una estabilidad elevada y, por lo tanto, no presentan la desventaja del o-acetilsalicilato conocido hasta la fecha con relación a su almacenamiento y/o esterilizabilidad. Las sales se preparan según un procedimiento especial y destacan por una distribución de tamaño de grano medida en condiciones estándar con un aparato Malvern 2600D por un tamaño de grano promedio superior a un tamaño de grano de 160 µm y una proporción superior al 60 % de partículas con un tamaño de grano en un intervalo de 100 a 200 µm. Pueden presentar un contenido determinado de glicina añadida. Además, en el documento WO 02/005782 y en el documento WO 03/059323 se describe que la adición de glicina no es necesaria y que el tipo de adición no tiene ninguna influencia sobre las propiedades del o-salicilato; en particular, la presencia de glicina no tiene ninguna influencia sobre la estabilidad del o-salicilato.

Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que el tipo de adición de la glicina en la preparación del o-salicilato tiene una influencia notable sobre las propiedades del o-salicilato.

- 45 La presente invención se refiere a complejos de principios activos de sales del ácido o-acetilsalicílico con aminoácidos básicos y glicina según las reivindicaciones.

El complejo de principios activos según la invención destaca por una alta estabilidad y presenta una forma cristalina característica. Esto se explica con más detalle mediante las ilustraciones adjuntas:

Figura 1: Fotografía con el microscopio electrónico de los cristales de aspisol (en el mercado hasta mitad del 2005).

- 50 Figura 2: Fotografía con el microscopio electrónico de un cristal del complejo de principios activos según la invención del D,L-lisinato del ácido acetilsalicílico con glicina según el ejemplo 1.

Figura 3: Datos de estabilidad de aspisol (en el mercado hasta la mitad del 2005) y del ejemplo 1, condiciones de almacenamiento: 25 °C / 60 % de humedad relativa del aire – se mide la formación de ácido salicílico.

La figura 1 muestra cristales de aspisol (en el mercado hasta la mitad del 2005), en el que están presentes el D,L-lisinato, el ácido o-acetilsalicílico y la glicina como mezcla unos junto a otros. Esto está basado en el procedimiento de preparación en el que la glicina y el D,L-lisinato del ácido o-acetilsalicílico, finalmente, se mezclan entre sí secas como sustancias sólidas. La figura 2 refleja, por el contrario, la forma cristalina claramente diferente del ejemplo 1 según la invención.

La figura 3 muestra la estabilidad claramente aumentada del ejemplo 1 frente a aspisol (en el mercado hasta la mitad del 2005). El ácido salicílico liberado se reduce, por ejemplo, después de 30 meses en un tercio.

Los aminoácidos básicos adecuados según la invención para la formación del o-acetilsalicilato pueden presentarse en la configuración L o en la D o también como mezcla de la forma D y la L. El término "aminoácidos" se refiere según la invención en particular a los L-aminoácidos de origen natural, pero comprendiendo además también sus solvatos tales como, por ejemplo, hidratos, homólogos, isómeros y derivados. Como ejemplo de isómeros pueden mencionarse los enantiómeros. Los derivados pueden ser, por ejemplo, aminoácidos provistos de grupos protectores. Como ejemplos típicos de aminoácidos básicos se pueden mencionar: lisina, arginina, ornitina, ácido diaminobutírico. Se menciona preferentemente la sal del ácido o-acetilsalicílico con lisina.

Por medio de la expresión según la invención "complejo de principios activos" se describe un producto que está constituido por cristales entrecrecidos en estrecha conexión de una sal del ácido o-acetilsalicílico con un aminoácido básico y glicina. A este respecto no existe ninguna mezcla de cristales de los componentes individuales o-acetilsalicilato y glicina.

El contenido en glicina en los cristales según la invención es del 8 al 12, preferentemente del 9 al 11, de modo particularmente preferente del 10 por ciento en peso con relación al complejo de principios activos.

Las propiedades ventajosas de la presente invención se observan independientemente del tamaño de grano del complejo de principios activos según la invención. La distribución del tamaño de grano del complejo de principios activos según la invención presenta un tamaño de grano promedio inferior a 100  $\mu\text{m}$ , de modo particularmente preferente inferior a 70  $\mu\text{m}$ .

#### Preparación:

Según la presente invención se disponen conjuntamente soluciones de los reactantes, es decir, de ácido o-acetilsalicílico y del aminoácido correspondiente, a una temperatura inferior o igual a 40 °C, preferentemente de 20 a 35 °C, a presión normal, lo más rápidamente posible, preferentemente en menos de 20 minutos, y se mezclan dando una fase homogénea, de tal modo que la temperatura no sobrepase los 40 °C. A la mezcla homogénea preparada de este modo se añaden, dado el caso, gérmenes cristalinos, se enfría a de -5 a 10 °C, preferentemente a de 0 a 5 °C y a esta temperatura se agita de 2 a 8 horas, preferentemente de 3 a 5 horas. Se añade acetona enfriada y la cantidad necesaria de glicina dado el caso enfriada. La suspensión deberá mantenerse para completar la cristalización al menos una hora en las condiciones indicadas anteriormente. Según la invención es preferente un periodo de cristalización de 1 a 10 horas en las condiciones indicadas anteriormente, siendo particularmente preferente un periodo de 1 a 8 horas. Según la presente invención es muy importante que la temperatura durante el proceso de cristalización se mantenga entre límites lo más estrechos posible. La temperatura no debe superar los 5 °C y debería mantenerse preferentemente por debajo de 3 °C, de modo particularmente preferente entre 0 y 2 °C. Como gérmenes cristalinos pueden usarse cristales de los productos deseados. La cristalización se realiza preferentemente a presión normal.

El cristalizado se aísla a continuación de un modo habitual, por ejemplo por filtración o centrifugación. El sólido se lava varias veces con disolventes orgánicos, siendo preferentes según la invención alcoholes tales como, por ejemplo, etanol y/o cetonas tales como acetona o mezclas de alcoholes y/o cetonas, por ejemplo mezclas de etanol y acetona, o el uso de distintos disolventes de este tipo.

El sólido se seca a continuación a presión reducida. A este respecto la temperatura deberá mantenerse por debajo de 50 °C, preferentemente por debajo de 40°C y de modo particularmente preferente por debajo de 35 °C. Deberá aplicarse una presión inferior a 10 kPa, preferentemente inferior a 5 kPa sobre el sólido. El secado puede realizarse en condiciones habituales, por ejemplo en un aparato secador.

Como disolventes para los reactantes se consideran agua o disolventes orgánicos miscibles con agua tales como, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol o isopropanol, en particular etano, éteres tales como tetrahidrofurano (THF) o cetonas tales como acetona, o mezclas de los disolventes mencionados. Son preferentes agua, etanol o una mezcla de ambos.

Preferentemente, se disuelve el ácido acetilsalicílico en etanol y el aminoácido, preferentemente lisina, de modo particularmente preferente D,L-lisina monohidratada, se disuelve en agua, y se mezclan.

Los reactantes se usan en cantidades tales que el aminoácido básico esté presente en un ligero exceso con respecto al ácido o-acetilsalicílico en moles. Es preferente según la invención una proporción en moles de ácido o-

acetilsalicílico con respecto a aminoácido de 1:1,05 a 1:1,5, siendo particularmente preferente una proporción de ácido o-acetilsalicílico con respecto a aminoácido de 1:1,05 a 1:1,2.

5 Según la presente invención la solución de ácido o-acetilsalicílico debería presentar un contenido del 1 al 10 % en peso, preferentemente del 5 al 10 % en peso, y de modo especialmente preferente del 6 al 8 % en peso de ácido o-acetilsalicílico. La solución de aminoácido básico debería presentar un contenido del 10 al 40 % en peso, preferentemente del 15 al 35 % en peso, y de modo especialmente preferente del 20 al 30 % en peso de aminoácido.

10 La glicina puede añadirse a la mezcla de reacción según la presente invención como solución en agua o en un disolvente orgánico miscible con agua, pudiendo usarse como disolvente orgánico los disolventes descritos anteriormente, de los asociados de reacción.

No obstante, la glicina también puede añadirse según la presente invención en forma de una suspensión. La suspensión de glicina puede prepararse del modo habitual. Es preferente según la invención la preparación de una suspensión de glicina a partir de una mezcla de disolventes constituida por agua y un alcohol tal como, por ejemplo, etanol.

15 También es importante en el procedimiento según la invención el mantenimiento de una determinada energía de agitación durante la cristalización. La mezcla homogénea de los productos de partida sólo debe agitarse delicadamente. La energía de agitación aplicada no debería ser superior a 0,1 W por litro de medio de reacción. Es preferente según la invención una energía aplicada de 0,04 a 0,06 W por litro de medio de reacción. Como agitadores se consideran todos los aparatos agitadores correspondientemente regulables habituales tales como, por ejemplo, un recipiente con agitador con placa de desviación.

20 El procedimiento según la invención también puede llevarse a cabo totalmente en condiciones estériles. Las desviaciones necesarias para ello del modo de operación anterior, por ejemplo con respecto a la esterilización de los compuestos de partida y a los aparatos usados son conocidas por el experto.

#### Medicamentos:

25 A la presente invención pertenecen también preparaciones farmacéuticas que además de coadyuvantes adecuados, farmacéuticamente inertes, no tóxicos, contienen el complejo de principios activos según la invención, y procedimientos para la preparación de estas preparaciones.

30 El complejo de principios activos según la invención puede actuar sistémica y/o localmente. Con este fin puede administrarse de modo adecuado, tal como, por ejemplo, por vía oral o parenteral. Para estas vías de administración, el complejo de principios activos puede administrarse en formas de administración adecuadas.

35 Para la administración oral son adecuadas formas de administración conocidas que suministran el complejo de principios activos de forma rápida y/o modificada, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos y recubiertos, por ejemplo con recubrimiento resistente a los jugos gástricos, FDT (comprimidos de disolución rápida), comprimidos efervescentes, comprimidos masticables), cápsulas, grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones y soluciones.

40 La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de reabsorción (por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una reabsorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral, son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones.

45 Es preferente una administración como preparaciones de inyección y de infusión. A este respecto puede tratarse de preparaciones de inyección o infusión ya preparadas en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones o también, no obstante, de formas de administración en las que el complejo de principios activos, por ejemplo como liofilizado o polvo estéril, está presente de forma separada a los disolventes de inyección o infusión y sólo se pueden preparar la preparación de inyección o infusión lista para su uso poco antes de la administración mezclando con el disolvente, por ejemplo, agua.

La administración tópica en forma de supositorios o de sistemas transdérmicos (por ejemplo, parches, sistemas ETS) y en cremas, pomadas, geles, pulverizados o disuelto en disolventes orgánicos o inorgánicos son otras posibilidades de administración.

50 El complejo de principios según la invención puede transformarse de un modo conocido por sí mismo en las formas de administración mencionadas. Esto se realiza usando coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Para ello se consideran, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo, polietilenglicol líquido), emulsionantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio), dispersantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo

antioxidantes tales como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como óxido de hierro) o correctores del sabor y/o el olor.

5 En general, se ha demostrado que es ventajoso, tanto en medicina como también en veterinaria, administrar el complejo de principios activos según la invención en cantidades totales de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500, preferentemente de 5 a 100 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, dado el caso en forma de varias monodosis, para lograr los resultados deseados. Una monodosis contiene el complejo de principios activos según la invención, preferentemente en cantidades de aproximadamente 1 a aproximadamente 80, en particular de 3 a 30 mg/kg de peso corporal.

Uso:

10 Los medicamentos según la invención pueden usarse como analgésicos, antipiréticos, antirreumáticos y como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades reumáticas, artritis, neuralgias, mialgias y/o migrañas. En particular, no obstante, también pueden usarse como inhibidores de la agregación de trombocitos en la prevención y la terapia de enfermedades cardio- y cerebro-vasculares, por ejemplo en cardiopatías isquémicas, apoplejía, angina de pecho estable e inestable, infarto de miocardio (por ejemplo infarto de miocardio agudo), operaciones de derivación, PTCA (angioplastia coronaria trasluminal percutánea) y/o implante de endoprótesis vasculares. Otros sectores de aplicación son la estimulación del sistema inmunitario en pacientes con VIH y la profilaxis tumoral (por ejemplo, carcinoma de colon, esófago o pulmón), ralentización del decaimiento cognitivo en el síndrome demencial (por ejemplo la enfermedad de Alzheimer), inhibición de la formación de cálculos biliares y el tratamiento de enfermedades diabéticas.

20 Además, el complejo de principios activos según la invención muestra actividad antiasmática cuando se inhala.

**Ejemplos de realización:**

**Ejemplo 1: Acetilsalicilato de D,L-lisina con un 10 % de glicina**

25 En un recipiente con agitador estéril y exento de pirógenos con placa de desviación se dispone por medio de un filtro estéril una solución exenta de pirógenos de 40,0 kg de ácido o-acetilsalicílico en 500 kg de etanol. A de 20 a 30 °C se añaden con agitación y refrigeración en un periodo corto (inferior a 15 minutos) una solución por filtro esterilizada y exenta de pirógenos de 36,4 kg de D,L-lisina monohidratada en 110 kg de agua exenta de pirógenos, de tal modo que no se supere una temperatura de 35 °C. Se añaden al menos 20 g de gérmenes cristalinos estériles y la mezcla que ya cristaliza se enfría con un número de revoluciones de agitación reducido a 2 °C. A continuación se añaden 490 kg de acetona exenta de pirógenos y templada y una suspensión preparada previamente templada de 8,0 kg de glicina en 25,0 kg de agua exenta de pirógenos y 90 kg de etanol. Con un enfriamiento adicional a 2 °C, la suspensión se agita adicionalmente de 1 a 8 horas. Sólo entonces se aísla la mezcla cristalina en condiciones asépticas mediante un filtro o una centrifugadora. El producto húmedo se lava en el aparato de separación con etanol exento de pirógenos y acetona y se seca en condiciones asépticas a una presión < 5 kPa y a una temperatura inferior a 40 °C. A continuación, el producto preparado se envasa en recipientes con bolsitas de PE y éstos se sellan. Se obtienen de 60 a 70 kg (del 75 al 87 % del valor teórico) del producto del epígrafe con un humedad residual < 0,3 % con un diámetro de grano de 41 mm.

Determinación del punto de fusión mediante DSC (calorimetría diferencial de barrido):

40 Las determinaciones de los puntos de fusión por DSC se llevan a cabo con un aparato Pyris-1 de la empresa PerkinElmer con una velocidad de calentamiento de 20 K/min. Como gas de protección se usa nitrógeno seco. Las curvas DSC características de Aspisol® (en el mercado hasta la mitad del 2005) y el producto según el ejemplo 1 muestran dos picos, uno endotérmico seguido de uno exotérmico. El pico endotérmico es el resultado del proceso de fusión; por el contrario, el pico exotérmico es el resultado de un solapamiento de descomposición y cristalización parcial de un producto de descomposición (por ejemplo ácido acetilsalicílico) en la fase fundida.

Tabla 1:

Carga	Temperatura de pico [°C]	Temperatura de pico [°C]
	(endotérmico)	(exotérmico)
Aspisol® (en el mercado hasta la mitad del 2005)	144,4 ± 2,48	149,0 ± 2,0
Ejemplo 1	147,9 ± 1,44	153,0 ± 1,0

## REIVINDICACIONES

1. Complejo de principios activos constituido por una sal de ácido o-acetilsalicílico con un aminoácido básico y glicina, caracterizado porque la distribución de tamaño de grano presenta un tamaño de grano promedio inferior a 100  $\mu\text{m}$ .
- 5 2. Complejo de principios activos según la reivindicación 1, caracterizado porque el complejo de principios activos está constituido del 8 al 12 por ciento en peso por glicina.
3. Complejo de principios activos según una de las reivindicaciones 1 a 2 con lisina como aminoácido básico.
4. Complejo de principios activos según una de las reivindicaciones 1 a 3 con D,L-lisina como aminoácido básico.
- 10 5. Complejo de principios activos según la reivindicación 4, caracterizado porque el complejo de principios activos está constituido en un 10 por ciento en peso por glicina y el intervalo de fusión del complejo de principios activos presenta una temperatura de pico endotérmico de  $148 \pm 2$  °C y una temperatura de pico exotérmico de  $153 \pm 2$  °C.
- 15 6. Complejo de principios activos constituido por una sal de ácido o-acetilsalicílico con un aminoácido básico y glicina obtenible mezclando rápidamente en agua o en un disolvente orgánico miscible con agua ácido o-acetilsalicílico y un aminoácido básico a una temperatura inferior o igual a 40 °C, enfriando la mezcla a continuación a de -5 a 10 °C y, a continuación, añadiendo acetona enfriada y una suspensión de glicina enfriada, agitando después al menos durante una hora, aislando el cristalizado, no sobrepasando una temperatura de 5 °C durante la cristalización y presentando el sólido un tamaño de grano inferior a 100  $\mu\text{m}$ .
7. Complejo de principios activos según la reivindicación 6, caracterizado porque el complejo de principios activos está constituido del 8 al 12 por ciento en peso por glicina.
- 20 8. Complejo de principios activos según una de las reivindicaciones 6 a 7 con lisina como aminoácido básico.
9. Complejo de principios activos según una de las reivindicaciones 6 a 7 con D,L-lisina como aminoácido básico.
10. Complejo de principios activos según la reivindicación 9, caracterizado porque el complejo de principios activos está constituido en un 10 por ciento en peso por glicina y el intervalo de fusión del complejo de principios activos presenta una temperatura de pico endotérmico de  $148 \pm 2$  °C y una temperatura de pico exotérmico de  $153 \pm 2$  °C.
- 25 11. Complejo de principios activos según una de las reivindicaciones 6 a 10, caracterizado porque durante la cristalización la energía de agitación no es superior a 0,1 W por litro de medio de reacción.
12. Complejo de principios activos según una de las reivindicaciones 6 a 11, caracterizado porque el procedimiento se lleva a cabo en condiciones estériles.
- 30 13. Procedimiento para la preparación de una sustancia tal como se menciona en una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se mezclan rápidamente en agua o en un disolvente orgánico miscible con agua ácido o-acetilsalicílico y un aminoácido básico a una temperatura inferior o igual a 40 °C, se enfría la mezcla a continuación a de -5 a 10 °C y, a continuación, se añade acetona enfriada y una suspensión de glicina enfriada, se agita después al menos durante una hora, se aísla el cristalizado y durante la cristalización no se sobrepasa una temperatura de 5 °C.
- 35 14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque durante la cristalización la energía de agitación no es superior a 0,1 W por litro de medio de reacción.
15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 13 a 14, caracterizado porque el procedimiento se lleva a cabo en condiciones estériles.
16. Medicamento que contiene al menos un complejo de principios activos según una de las reivindicaciones 1 a 12.
- 40 17. Medicamento según la reivindicación 16, caracterizado porque se trata de una forma de administración parenteral.
18. Medicamento según una de las reivindicaciones 16 a 17, caracterizado porque se trata de una preparación de inyección e infusión en forma de una solución, suspensión o emulsión.
- 45 19. Medicamento según una de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizado porque se trata de una forma de administración en la que el complejo de principios activos está presente como liofilizado o polvo estéril separado del disolvente de inyección o infusión y sólo pueden prepararse la composición de inyección o infusión lista poco antes de la administración mezclando con el disolvente.
- 50 20. Medicamento según una de las reivindicaciones 16 a 19 para el tratamiento de artritis, neuralgias, mialgias, migraña, infarto de miocardio, apoplejía, cardiopatías isquémicas, angina de pecho, operaciones de derivación, implantes de endoprótesis vasculares de PTCA y/o de asma, tratándose el asma mediante inhalación del complejo de principios activos.

FIGURAS

FIG. 1

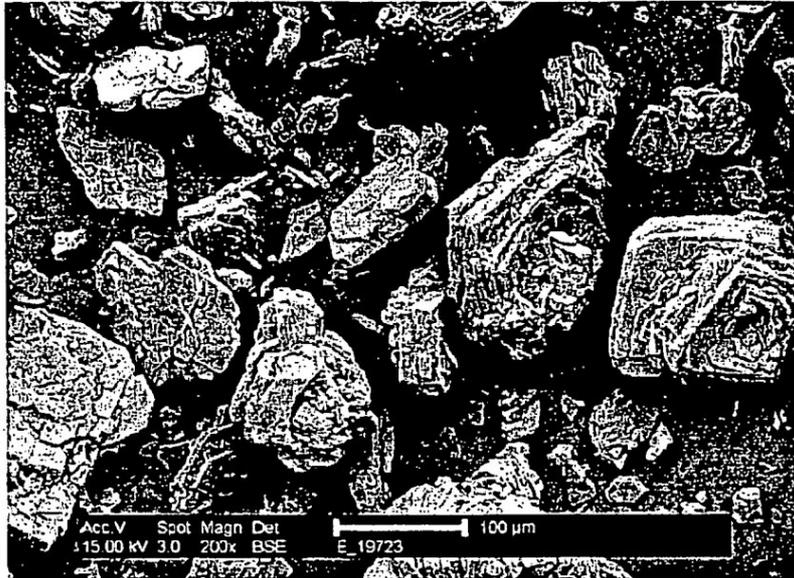


FIG. 2

Glisol Ch. FRHA005356

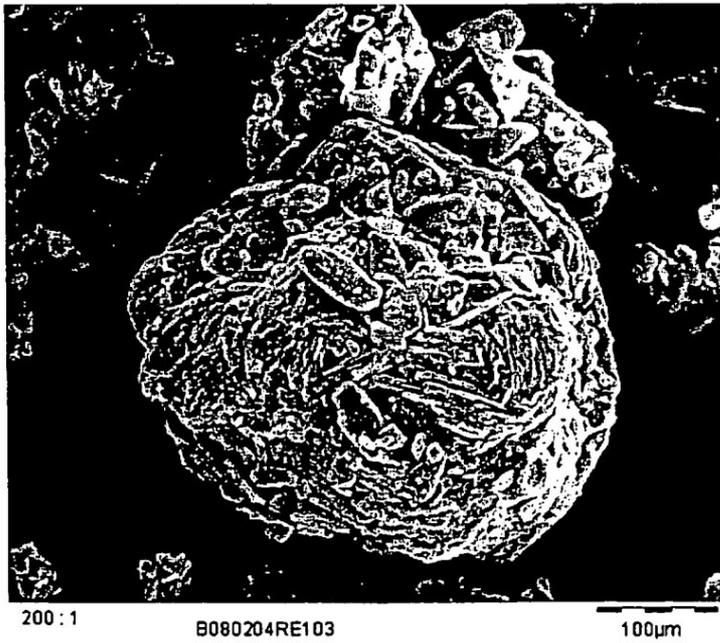


FIG. 3

