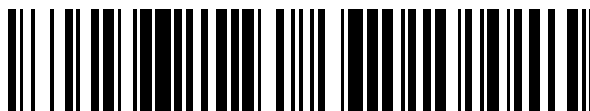


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 659**

51 Int. Cl.:
A61K 31/245 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07734240 .0**
96 Fecha de presentación: **10.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2004173**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.12.2008**

54 Título: **USO DE AMINAFTONA PARA LA PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO DE ARTERIOPATÍAS.**

30 Prioridad:
11.04.2006 IT MI20060712

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.02.2012

73 Titular/es:
**FONDAZIONE IRCCS "CA' GRANDA - OSPEDALE
MAGGIORE POLICLINICO"
VIA FRANCESCO SFORZA, 28
20122 MILANO, IT**

72 Inventor/es:
SCORZA, Raffaella

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 374 659 T3

DESCRIPCIÓN

Uso de aminaftona para la preparación de un medicamento para el tratamiento de arteriopatías.

La presente invención se refiere al empleo novedoso del compuesto 2-hidroxi-3-metilo-1,4-naftohidroquinona-2-p-aminobenzoato, conocido comúnmente con el nombre de aminaftona (de aquí en adelante indicado, por motivos de simplicidad, como aminaftona), para la preparación de un medicamento para el tratamiento de arteriopatías seleccionadas entre hipertensión pulmonar primitiva y secundaria y esclerosis sistémica.

La aminaftona es un compuesto provisto de una actividad farmacológica conocida y comercialmente disponible en Italia y en otros países desde hace muchos años; en Italia, por ejemplo, constituye la sustancia activa del fármaco CAPILLAREMA, una medicina de Laboratori Baldacci S.p.A., Pisa.

Es conocida la capacidad de la aminaftona de actuar sobre la circulación capilar venosa, donde la misma ejerce una acción capaz de normalizar la vasopermeabilidad y aumentar la resistencia capilar en situaciones en las cuales las condiciones patológicas determinan alteraciones de la microcirculación.

En efecto, el fármaco viene ampliamente empleado para el tratamiento sintomático de la insuficiencia venosa crónica de las extremidades inferiores, una situación en la cual la estasis hemática afecta la microcirculación produciendo alteraciones de la estructura y de la funcionalidad capilar.

Las propiedades clínicas y farmacológicas de este producto han sido publicadas en revistas científicas y han sido confirmadas en las mismas durante los últimos años por el uso terapéutico para el tratamiento de patologías venosas en países donde viene comercializado.

Villaverde C.A. et al. (Rev Farmacol Clin Exp 6(1), 9-14 (1989)) describe los efectos beneficiosos de la aminaftona sobre la alteración de la microcirculación mesentérica de ratas provocada por inflamación.

Sin embargo, hasta ahora no ha sido demostrado el hecho que la aminaftona también posee la capacidad de antagonizar eventos patológicos atribuibles a un estado inflamatorio de la estructura vascular arterial a través de mecanismos distintos de los conocidos en la actualidad.

En los textos se habla de la importancia del componente endotelial en la aterosclerosis, la microangiopatía diabética, la enfermedad de Raynaud, la enfermedad de Buerger, la arteriopatía ocliterativa, la esclerosis sistémica, la conectivitis, la hipertensión pulmonar y, en general, en todas las enfermedades caracterizadas por un daño endotelial y/o remodelación vascular con una consiguiente isquemia tisular. En efecto, el endotelio vascular resulta ser un sistema que se compone de células activas metabólicamente y responsivas a estímulos fisiológicos. Dichos estímulos controlan de manera meticolosa el flujo sanguíneo, desempeñando un complejo papel en el control de la vasoreactividad, la agregación plaquetaria y la resistencia a la formación de trombos.

Para desempeñar adecuadamente su función, las células endoteliales sintetizan y secretan componentes del tejido conectivo y moléculas con actividad antagonista entre sí.

La inflamación endotelial constituye el fundamento de las patologías degenerativas/inflamatorias, con un carácter evolutivo, con la presencia de vacuolización, pérdida de integridad endotelial, infiltración perivascular de linfocitos, macrófagos, monocitos, fibroblastos e incremento de expresión de moléculas adhesivas con la formación de un potente vasoconstrictor endógeno, tal como la endotelina, con una posterior hiperplasia de la intima, proliferación de células musculares lisas de los vasos y una remodelación vascular.

Para reducir esta condición degenerativa flogística endotelial, actualmente se tienen a disposición algunos fármacos, tales como estatinas, que, sin embargo, exhiben una doble desventaja: son terapias caras y determinan, para un porcentaje para nada despreciable de pacientes, una forma de miopatía por estatinas.

En la actualidad también se tienen a disposición análogos moleculares de los prostanoides (endoprost), que, sin embargo, exhiben la desventaja de ser fármacos muy caros y no fáciles de administrar por lo que concierne a vías de administración, semivida de la molécula y efectos colaterales.

De conformidad con lo anterior, sigue existiendo la necesidad de poder disponer de medios terapéuticos novedosos y eficaces para luchar contra la inflamación endotelial del sistema vascular arterial, reduciendo y/o eliminando de esta manera la causa primordial de arteriopatías, en particular de tipo degenerativo (obteniendo, por consiguiente, una mejora sustancial o la resolución completa de la enfermedad arterial).

El objetivo de la presente invención es el de proporcionar una respuesta a la necesidad señalada con anterioridad.

Esos y otros objetivos, que se pondrán de manifiesto a partir de la descripción detallada que sigue, han sido obtenidos por la parte solicitante, que ha hallado de manera totalmente inesperada que un oportuno medicamento que incluye una cantidad eficaz de aminaftona puede dar una respuesta adecuada al problema señalado arriba.

Un objetivo de la presente invención es el empleo de aminaftona para la preparación de un fármaco para el tratamiento de arteriopatías, tal como se especifica en la anexa reivindicación independiente.

En las anexas reivindicaciones dependientes se especifican ejecuciones preferentes de la presente invención.

La presente invención viene explicada detalladamente en la descripción que sigue. Dicha invención, además, se describirá haciendo referencia a las anexas figuras de 1 a 3, donde:

- la figura 1 muestra gráficamente el efecto inhibitorio ejercido por la aminaftona, en base a diferentes dosificaciones, sobre la expresión de la molécula adhesiva E-selectina (ELAM-1) por parte de células endoteliales humanas ECV 304. En particular, la figura 1 muestra la densidad de fluorescencia de ELAM-1 de membrana, determinada a través del análisis citofluorométrico (canal medio) en diferentes muestras de células ECV 304, en las siguientes condiciones, respectivamente:

a.) en basal (Medium) y después de una incubación de 48 horas con medio basal adicionado con aminaftona con una dosificación de 4 mcg/ml (Amna);

b.) después de una incubación/activación por 48 horas con IL-1 β a 100 U/ml (IL-1) y, respectivamente, IL-1 adicionada con aminaftona (Amna) con concentraciones de 2; 4; 5 mcg/ml.

- la figura 2 muestra, mediante un gráfico de barras, el efecto inhibitorio ejercido por la aminaftona, en base a diferentes dosificaciones, sobre la producción de endotelina (ET-1) por parte de células endoteliales humanas ECV 304 incubadas/activadas con IL-1 β . En particular, la figura 2 muestra la evolución de la producción de ET-1, dosificada con un EIA-Kit específico, en diferentes muestras de ECV 304 activadas con IL-1 β solamente a 100 U/ml (IL-1) y, respectivamente, con IL-1 adicionada con aminaftona con concentraciones de 2, 4, 6 mcg/ml (A2; A4; A6).

- la figura 3 muestra, mediante un gráfico de barras, el efecto inhibitorio ejercido por la aminaftona, en base a diferentes dosificaciones, sobre la producción de endotelina (ET-1) por parte de células endoteliales humanas no activadas ECV 304. En particular, la figura 3 muestra la evolución de la producción de ET-1 en diferentes muestras de ECV 304 no activadas con IL-1 β pero incubadas con el medio de cultivo (basal) solamente y, respectivamente, con medio basal adicionado con aminaftona con concentraciones de 2; 4; 6 mcg/ml (A2; A4; A6).

La presente invención se refiere al empleo de aminaftona para la preparación de un medicamento para el tratamiento de arteriopatías, seleccionadas entre hipertensión pulmonar primitiva y secundaria y esclerosis sistémica.

La preparación del medicamento de la presente invención viene llevada a cabo de manera tradicional utilizando, en función del tipo de formulación que se desea preparar, técnicas de preparación conocidas a las personas avezadas en el sector farmacéutico. Dicha preparación incluye por lo menos una etapa en la cual una dosis eficaz terapéuticamente de sustancia activa aminaftona, objeto de la presente invención, viene adicionada con una cantidad de adecuados aditivos y excipientes seleccionados entre: portadores, agentes tamponantes, lubricantes, dispersantes, aromatizantes, edulcorantes, estabilizadores, preservantes, antioxidantes comúnmente empleados en la técnica de formulación farmacéutica. A título puramente ejemplificador y no limitativo, entre los excipientes y aditivos muy preferidos pueden mencionarse: almidón, tween, aromas, tales como los de mandarina, pomelo, frambuesa, arándano, tutti frutti, sacarosa, glucosa, acesulfame, sacarina, aspartame, ácido ascórbico, parabenos, glutamina, arginina, superóxido dismutasa, glutatión.

Dicho medicamento puede ser administrado a pacientes a través de varias vías de administración. Un medicamento sumamente preferido de la presente invención viene formulado para la administración por vía oral.

Algunas composiciones preferidas para la administración oral son aquellas, por ejemplo, con forma de cápsulas, gotas, soluciones o suspensiones listas para tomar, polvos o granulados en sobrecitos (a suspender o disolver en agua o bebidas no alcohólicas y no gaseosas al momento del uso) o formas similares, comprimidos, formulaciones efervescentes.

El medicamento de la presente invención también puede ser formulado con forma revestida, laqueada, encapsulada o microencapsulada, de modo de resultar gastrorresistente.

Dicho medicamento, además, puede ser formulado según una forma de liberación controlada, de modo de liberar selectivamente las sustancias activas en el tracto intestinal, especialmente en el colon.

De todos modos, no quedan excluidas otras formas de administración, en función del tipo de paciente y afección arteriopatía a tratar. En efecto, también puede contemplarse la formulación para la administración parenteral o transdérmica.

En una ejecución preferente de la presente invención, dicho medicamento contiene la sustancia activa aminaftona en una cantidad comprendida entre 30 y 50 mg/dosis; preferentemente, de 50 a 100 mg/dosis.

Normalmente dicho medicamento viene administrado al paciente en una dosificación comprendida, en promedio, entre 75 y 450 mg/die; preferentemente, de 50 a 300 mg/die; aún más preferentemente, de 75 a 225 mg/die.

Como se ha dicho con anterioridad en la siguiente sección experimental y en las anexas figuras de 1 a 3, el medicamento de la presente invención, que incluye aminaftona, ha manifestado un efecto protector directo del endotelio vascular arterial a través del bloqueo de los mecanismos celulares y transcripcionales implicados en el daño endotelial.

En la siguiente sección experimental, a título ejemplificador, se muestra una serie de pruebas, llevadas a cabo "in vitro", que confirman la eficacia de la aminaftona, provista por la empresa farmacéutica Laboratori Baldacci S.p.A., a inhibir la producción, por parte de células endoteliales arteriales inflamadas, de moléculas adhesivas y del potente vasoconstrictor endógeno endotelina.

Introducción

La acción de la aminaftona ha sido estudiada in vitro sobre la expresión de E-selectina (de aquí en adelante indicada como ELAM-1) y sobre la producción de endotelina-1 (de aquí en adelante indicada como ET-1) a partir de células activadas de la línea ECV 304, activadas y no activadas con y sin incubación con interleuquina-1 β (sucintamente IL-1 β). La IL-1 β representa una molécula producida también por los humanos en condiciones de inflamación y es responsable por la serie de alteraciones que caen dentro del contexto de respuestas de fase aguda a los estímulos.

Las células ECV 304 son una línea de células humanas que presenta muchas características de las células endoteliales y vienen empleadas comúnmente para estudiar, de modo estandarizado, sus funciones celulares.

La selección de parámetros a evaluar ha sido motivada por el papel determinante revestido por la expresión de E-selectina en las fases precoces de la lesión flogística-degenerativa endotelial. En los humanos, la expresión de E-selectina reviste un papel importante en las patologías vasculares arteriales ya que facilita la adhesión de plaquetas y la adhesión y la migración de células inflamatorias. Por el contrario, la producción de endotelina-1 ha sido analizada porque es fundamental en los procesos de vasoconstricción y de remodelación vascular típicos de la lesión endotelial. La endotelina-1 (ET-1), en efecto, es mencionada como uno de los principales determinantes patogénicos de varias patologías humanas, por ejemplo: hipertensión pulmonar primitiva y secundaria, enfermedad secundaria de Raynaud, arteriopatías inflamatorias y aterosclerosis; la misma además favorece la cardiomiopatía hipertrófica y el aumento de la presión arterial.

Materiales y métodos

Dilución de aminaftona.

Se disolvieron 0,5 gr de aminaftona en polvo (de la firma Baldacci de Pisa, Italia) en 5 ml de DMSO (sulfóxido de dimetilo); se disolvieron 50 μ l de esta solución en 5 ml de DMSO y, posteriormente, 100 μ l de esta segunda solución fueron llevados a 1 ml con PBS (solución salina tampón fosfato). Tal solución en PBS fue utilizada como una solución madre a diluir con el medio de cultivo completo para obtener concentraciones finales de aminaftona de 2, 4, 5 y 6 μ g/ml, respectivamente, en las diferentes pruebas experimentales. La selección de tales concentraciones fue efectuada en base a las concentraciones terapéuticas in vivo del fármaco Capillarema mencionado con anterioridad.

Células

Líneas celulares ECV 304: son células provenientes del cordón umbilical de una japonesa recién nacida y espontáneamente immortalizadas en la 136ª fase (distribuida por *Collection of Cell Cultures*). Tales células fueron cultivadas en un medio completo que consistía de: Médium 199, L-glutamina 1%, penicilina/estreptomicina 1% (Invitrogen) con el agregado de FCS (Fetal Calf Ferum, es decir suero vital de ternero) (Hyclone) al 10%.

Análisis cuantitativo citofluorométrico de los efectos de la aminaftona sobre la expresión de moléculas adhesivas E-selectina CD62 (ELAM-1).

Las células de la línea ECV 304, cultivadas en 28 cm² de cápsulas de Petri, fueron estimuladas con IL-1 β a 100 U/ml (Roche) por 48 horas en un medio completo y un medio completo adicionado con aminaftona con una concentración de 2; 4; 5 μ g/ml, respectivamente. Dichas concentraciones son equivalentes a las concentraciones alcanzadas "in vivo" a través de la administración de Capillarema per os a la dosificación estándar de 3 cápsulas por día (cápsulas con 75 mg de sustancia activa por día). Asimismo, las células no tratadas con IL-1 β fueron incubadas en un medio completo adicionado con aminaftona solamente con una concentración de 4 μ g/ml.

Las muestras, después del lavado con PBS, fueron extraídas de las cápsulas de cultivo a través de un tratamiento con Tripsina-EDTA. La expresión de moléculas adhesivas fue detectada a través de la incubación por 20 minutos con 7 μ l/10⁶ de anticuerpo monoclonal humano CD62-E-PECy5 (ELAM-1) (Becton-Dickinson). La especificidad de adhesión fue asegurada por la adición del isótopo de control. Después del lavado y la resuspensión en la solución de fijación (1% paraformaldeído, PFA en PBS), las muestras fueron analizadas en citometría de flujo con FACSdiva Software (Becton-Dickinson). Los datos fueron expresados como fluorescencia del canal medio y como porcentaje de fluorescencia de células positivas. Todos los experimentos fueron repetidos cinco veces en muestras celulares independientes provenientes de diferentes sesiones experimentales.

Evaluación de la producción de endotelina (ET-1).

a) EIA-kit – Se recolectaron supernatantes de muestras celulares ECV 304, cultivados según se ha descrito arriba, tratados con IL-1 β a 100 U/ml por 6, 12, 24 y 36 horas o con IL-1 β a 100 U/ml adicionado con aminaftona con una concentración de 2; 4; 6 μ g/ml. Además, las muestras no estimuladas con IL-1 β fueron incubadas con el agregado de aminaftona solamente a 2; 4; 6 μ g/ml.

5 La concentración de ET-1 existente en los supernatantes fue cuantificada a través de EIA-Kit Endotelina-1 (CAYMAN Chemical) en un intervalo comprendido entre 0 y 250 pg/ml. Esta prueba inmunométrica se basa en la técnica "sándwich" con doble anticuerpo.

10 b) Real-Time RT-PCR específico para Pre-Pro-ET-1 (PPET-1). La expresión de gen PPET-1 fue detectada a 6, 12, 24, 36 horas, respectivamente, en muestras: tratadas con IL-1 β (100 U/ml); tratadas con IL-1 β (100 U/ml) adicionada con aminaftona (2; 4; 6 μ h/ml); no estimuladas por IL-1 β pero tratadas con aminaftona solamente. Ha sido empleada la técnica RT-PCR basada en la tecnología TaqMan (Applied Biosystems, Ciudad de Foster, California, EE.UU.), a través de un sistema de determinación de secuencia ABI PRISM 7000 (Applied Biosystems). Fueron recolectados 2-4 μ l de cada cDNA, diluidos en una proporción 1:5, en un volumen final de 25 μ l. Mezcla PCR con 1x TaqMan Universal PCR Master Mix con enzima AmpoErase UNG; mezcla de primer específico y una sonda etiquetada FAM (Assay-On-Demand Gene Expresión Products; Applied Biosystems). En la primera amplificación, la enzima AmpliTaq Gold fue activada por 10 minutos a 95°C. Luego, fueron amplificados todos los genes: una primera fase de 15 segundos a 95°C; una segunda fase de 1 minuto a 60°C; todo por 50 ciclos en total. La cuantificación de la mRNA PPET-1 específica fue normalizada para la expresión del gen constitutivo gliceraldehído-3-fosfato-dehidrogenasa (GAPDH). Las relativas cuantificaciones de la expresión de gen fueron posibles mediante el uso del método comparativo CT ($\Delta\Delta$ CT). El valor de CT fue definido como el número de ciclos PCR necesario para superar la señal fluorescente (definida como 10 veces la desviación estándar de la variación basal). El valor Δ CT fue definido como la diferencia entre CT de mRNA PPET-1 y CT de mRNA GAPDH. La evolución de la expresión mRNA PPET fue calculada con la fórmula $2^{-(\Delta\Delta$ CT)}, donde $\Delta\Delta$ CT es la diferencia entre cada Δ CT y la Δ CT de la muestra con el mRNA más bajo (calibrador).

Análisis estadístico

25 Para el análisis estadístico, se ha empleado el análisis de varianza (one-way ANOVA, Análisis Of VAriance) a través de un software versión 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.).

Comentario acerca de los resultados

Expresión de moléculas adhesivas

30 El análisis citofluorométrico ha demostrado que la aminaftona es capaz de reducir de manera estadísticamente significativa la expresión de E-selectina (ELAM-1) en células ECV 304 (MC: media $\pm$ desvío estándar: $219 \pm 8,3$; % de células positivas $19,4 \pm 1,7$) con respecto a células incubadas con el medio de cultivo completo solamente (MC: media $\pm$ desvío estándar: 250 ± 22 p<0,05; % de células positivas $29,1 \pm 3,1$; p<0,05). Asimismo, ha quedado demostrado que la aminaftona inhibe, con una evolución dependiente de la dosis, la expresión de moléculas adhesivas en células activadas; (células incubadas con IL-1 β 100 U/ml: MC: media $\pm$ desvío estándar: $369,6 \pm 30,5$; % de células positivas: $38,4 \pm 3,7$); (células incubadas con IL-1 β 100 U/ml en presencia de aminaftona 2 mcg/ml: MC: media $\pm$ desvío estándar: $332,2 \pm 36,8$ p<0,001; % de células positivas $36,6 \pm 4,5$ p=n.s.); (células incubadas con IL-1 β 100 U/ml en presencia de aminaftona 4 mcg/ml: MC: media $\pm$ desvío estándar: $278,4 \pm 16,2$ p<0,001; % de células positivas: $28,2 \pm 2,9$ p<0,001); (células incubadas con IL-1 β 100 U/ml en presencia de aminaftona 5 mcg/ml: MC: media $\pm$ desvío estándar: $252,6 \pm 10,3$ p<0,001; % de células positivas $27,2 \pm 3,7$ p<0,001).

40 Los resultados, expresados como canal medio de fluorescencia (MC) están indicados en la anexa figura 1 y confirman la actividad inhibitoria ejercida por la aminaftona sobre la expresión de la molécula de adhesión E-selectina.

Producción de Endotelina (ET-1)

45 EIA-kit confirma la tendencia, ya observada a nivel de transcripción génica de PRE-PRO-ET-1, según la cual la aminaftona tiende a reducir la producción de ET-1 de muestras de células ECV 304, estimuladas con IL-1 e incubadas con el medio de cultivo solamente. Además, se ha observado que tal inhibición sobre la producción de ET-1 venía confirmada en todo momento y tenía una evolución dependiente de la dosis (ver las figuras 2 y 3). La tendencia a una disminución lineal de la concentración de ET-1 en diferentes momentos con concentraciones crecientes de aminaftona ha alcanzado significado estadístico en los siguientes casos:

6 horas: IL-1 β vs. IL-1 β + aminaftona 4 mcg/ml:

50 p<0,001; IL-1 β vs. IL-1 β + aminaftona 6 mcg/ml: p=0,000;

12 horas: IL-1 β vs. IL-1 β + aminaftona 4 mcg/ml: p<0,05; IL-1 β vs. IL-1 β + aminaftona 6 mcg/ml: p=0,000;

36 horas: IL-1 β vs. IL-1 β + aminaftona 6 mcg/ml: p=0,000.

Por lo que concierne a células no activadas con IL-1 pero incubadas con medio de cultivo solamente adicionado con aminaftona con concentraciones crecientes, en los siguientes casos se alcanzó significado estadístico:

12 horas: medio basal vs. aminaftona 6 mcg/ml: $p < 0,05$;

24 horas: medio basal vs. aminaftona 4 mcg/ml: $p < 0,05$; medio basal vs. aminaftona 6 mcg/ml: $p < 0,05$;

5 36 horas: medio basal vs. aminaftona 4 mcg/ml: $p = 0,000$; medio basal vs. aminaftona 6 mcg/ml: $p = 0,000$.

Los resultados obtenidos están indicados en las anexas figuras 2 y 3 y confirman la actividad inhibitoria ejercida por la aminaftona sobre la producción de endotelina-1.

Los resultados experimentales indicados arriba confirman el empleo novedoso de la aminaftona, según lo descrito y reivindicado en la presente invención.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Empleo de aminaftona para la preparación de un medicamento para el tratamiento de arteriopatías caracterizadas por activación y lesión endotelial, y consiguiente isquemia de tejido, provocada por la producción de moléculas adhesivas y endotelina por parte de células endoteliales arteriales inflamadas, donde dichas arteriopatías son seleccionadas entre: hipertensión pulmonar primitiva y secundaria y esclerosis sistémica.
- 2.- Empleo según la reivindicación 1, donde dicho medicamento es para administración enteral o parenteral.
- 3.- Empleo según la reivindicación 2, donde dicho medicamento es para administración oral.
- 4.- Empleo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, donde dicho medicamento contiene aminaftona en una cantidad comprendida entre 30 y 150 mg/dosis; preferentemente de 50 a 100 mg/dosis.
- 10 5.- Empleo según la reivindicación 4, donde dicho medicamento además incluye una cantidad de excipientes seleccionados entre: portadores, agentes tamponantes, lubricantes, dispersantes, aromatizantes, edulcorantes, estabilizadores, preservantes, antioxidantes comúnmente empleados en la técnica de formulación farmacéutica.
- 15 6.- Empleo según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, donde la dosificación diaria de dicho medicamento está comprendida entre 30 y 350 mg/día; preferentemente, de 50 a 300 mg/día; aún más preferentemente, de 75 a 250 mg/día.

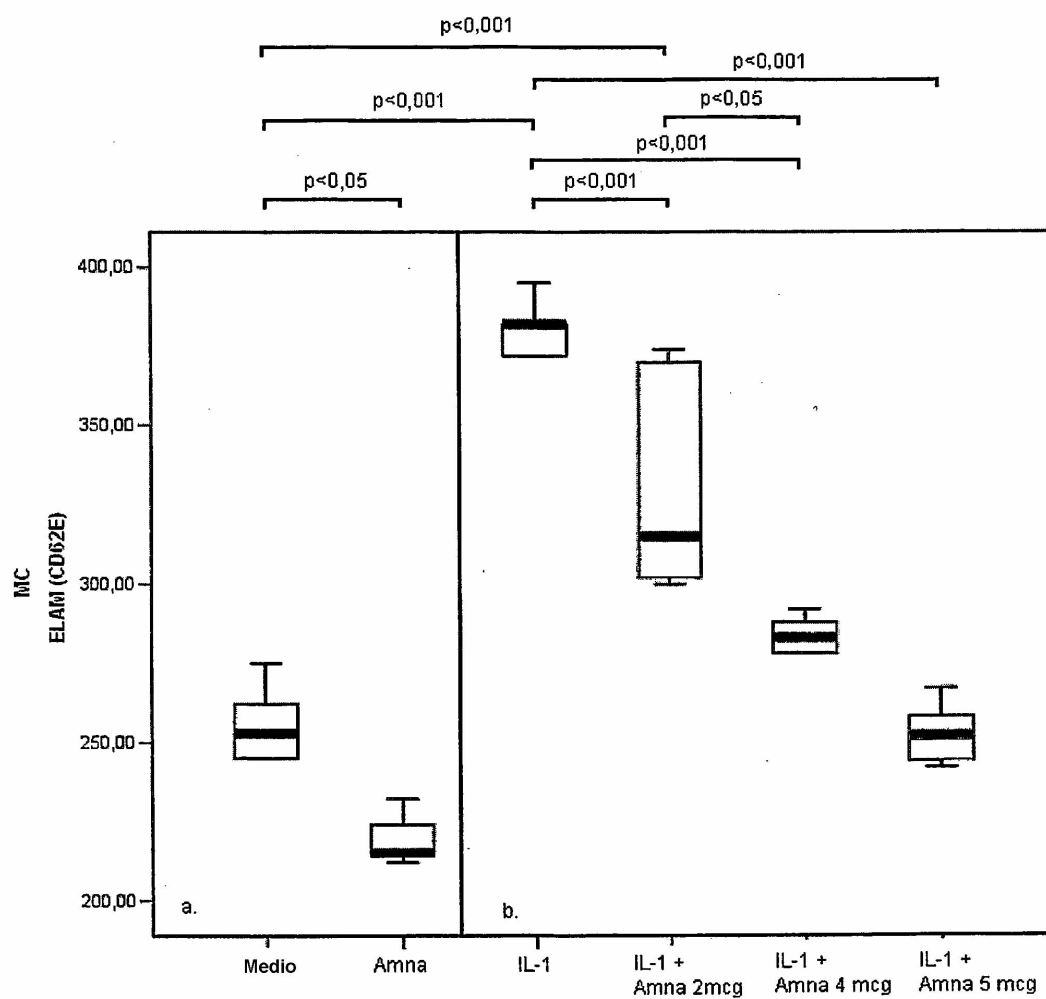


Fig. 1/3

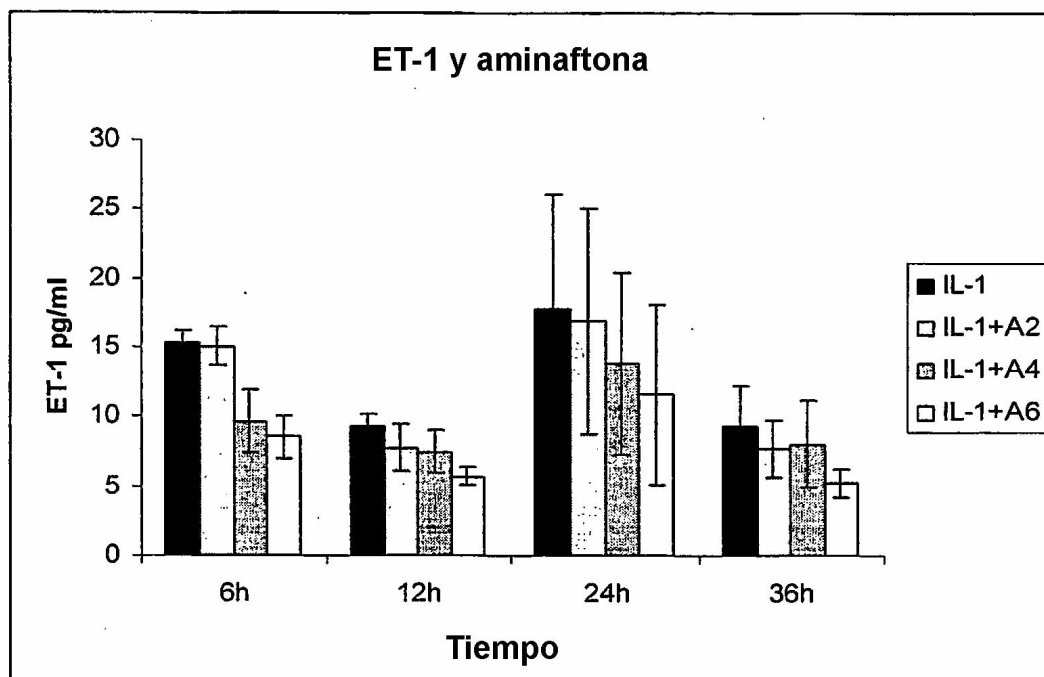


Fig. 2/3

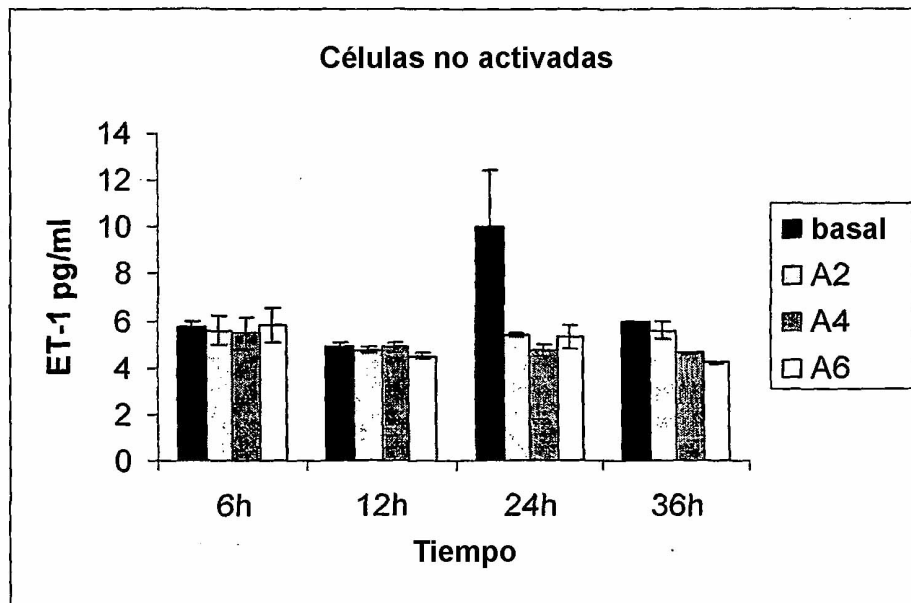


Fig. 3/3