

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 495**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/138** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013 PCT/US2013/076435**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14204513**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013 E 13818182 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2838510**

54 Título: **Solución de atomoxetina**

30 Prioridad:

**08.11.2013 US 201361901577 P**

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

**14.03.2017**

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)  
Lilly Corporate Center  
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**MERMEY, MATTHEW S. y  
ROY, ARUP KUMAR**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 605 495 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 atomoxetina

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en forma de soluciones orales acuosas de atomoxetina en las que se reduce sustancialmente el gusto potentemente amargo de la atomoxetina. Las composiciones farmacéuticas son particularmente útiles para la administración a niños y adolescentes que reciben tratamiento para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) con atomoxetina.

La atomoxetina en la presente invención quiere decir la atomoxetina *per se*, que es (-)-N-metil-3-fenil-3-(o-toliloxi)propilamina, o una sal farmacéuticamente aceptada de la misma. La sal particular en la presente invención es clorhidrato de atomoxetina.

Gehlert *et al.* ((1993) Neuroscience Letters 157:203-206) analizaron la actividad de atomoxetina como inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina. Como se divulga en la patente de EE. UU. 5.658.590, se puede usar atomoxetina para tratar el TDAH en niños, adolescentes y adultos. Eli Lilly and Company comercializa actualmente clorhidrato de atomoxetina bajo el nombre Strattera<sup>®</sup> en forma de cápsulas de diferentes presentaciones para este propósito.

La forma de dosificación sólida de clorhidrato de atomoxetina actualmente disponible, que es una cápsula, es aceptable para el propósito del tratamiento. Sin embargo, esta forma de dosificación sólida y el gusto potentemente amargo de la atomoxetina imponen graves problemas de cumplimiento en pacientes que no pueden o no están dispuestos a tomar la forma de dosificación sólida actual de este compuesto. En general, la forma de dosificación sólida es difícil de tragar para los niños pequeños y ancianos. El gusto potentemente amargo hace que sea aún más difícil de administrar, en especial para los pacientes jóvenes. Aunque existen muchos procedimientos para suprimir cierto gusto no deseado de los fármacos, no existe una formulación universal que pueda resolver este problema debido a las propiedades únicas de los diferentes fármacos.

En la actualidad, no se ha informado de ningún desarrollo de formulación de solución oral de gusto enmascarado para atomoxetina. Boehm *et al.* proporcionaron en el documento US 2005/0152974 una amplia cobertura para una variedad de formulaciones de atomoxetina tales como dosificaciones con cera, con recubrimiento en prensa, con gránulos dispersables, masticables, de liberación controlada y líquidas. La formulación de dosificación líquida divulgada en esta solicitud de patente es una suspensión en lugar de una solución homogénea. Existe la necesidad de desarrollar una forma de dosificación en solución agradable de atomoxetina para reducir o eliminar su gusto potentemente amargo, y para evitar la dificultad para tragar formas de dosificación sólidas tales como comprimidos y cápsulas.

La técnica de uso de agentes edulcorantes y saborizantes para mejorar el gusto de los fármacos es uno de los enfoques más usados para enmascarar el gusto, en especial en el caso de formulaciones pediátricas, tales como comprimidos masticables y formulaciones líquidas. Sin embargo, este enfoque no es muy exitoso para fármacos altamente amargos y altamente solubles en agua. Véase, por ejemplo, Approaches of taste masking. Vishani *et al.*, International Journal of Pharmacy and Integrated Life Sciences, abril 2013, vol. 1 (5).p48-61. La atomoxetina es un fármaco altamente amargo y altamente soluble en agua bien conocido. Además, la atomoxetina tiene un gusto amargo prolongado. Por tanto, se espera que sea muy difícil preparar una forma de dosificación en solución agradable aceptable de atomoxetina.

Sin embargo, la presente invención proporciona sorprendentemente composiciones farmacéuticas de soluciones de atomoxetina acuosas orales. Las soluciones acuosas de atomoxetina proporcionan formas de dosificación de fácil cumplimiento, especialmente útiles en poblaciones pediátricas e infantiles.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones acuosas orales que comprenden atomoxetina y agua.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones acuosas orales que comprenden atomoxetina, agua, sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 y un agente edulcorante, en las que el pH de las soluciones de atomoxetina orales está en el intervalo de 2,0 a 6,0, la concentración de atomoxetina está en el intervalo de 1,0 a 10,0 mg/ml y la concentración de sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 está en el intervalo de 1,0-30 mg/ml.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones acuosas orales que comprenden atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 y sucralosa, en las que el pH de las soluciones de atomoxetina orales está en el intervalo de 3,0 a 5,0, la concentración de atomoxetina está en el intervalo de 1,0 a 10,0 mg/ml y la concentración de sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 está en el intervalo de 1,0-30 mg/ml.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones acuosas orales que comprenden atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 y sucralosa, en las que el pH de las soluciones de atomoxetina orales está en

el intervalo de 3,7-4,3, la concentración de atomoxetina está en el intervalo de 1,0 a 10,0 mg/ml y la concentración de sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 está en el intervalo de 1,0-30 mg/ml.

5 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones acuosas orales que comprenden atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 y sucralosa, en las que el pH de las soluciones de atomoxetina orales está en el intervalo de 3,7-4,3, la concentración de sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 está en el intervalo de 1,0-30 mg/ml y la concentración más preferente de atomoxetina está en el intervalo de 3,0 a 6,0 mg/ml.

10 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de soluciones acuosas orales que comprenden clorhidrato de atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 y sucralosa, en las que el pH de las soluciones de atomoxetina orales está en el intervalo de 3,7-4,3, la concentración de sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 está en el intervalo de 1,0-30 mg/ml y la concentración más preferente de atomoxetina está en el intervalo de 3,0 a 6,0 mg/ml.

15 La presente invención describe un procedimiento de tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en un paciente, que comprende administrar por vía oral al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de una solución acuosa oral de atomoxetina.

La presente invención describe además composiciones farmacéuticas de solución acuosa oral de atomoxetina descritas en el presente documento, para el uso en la fabricación de un medicamento para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

20 La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de solución acuosa oral combinando atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 y sucralosa, y manteniendo un pH en el intervalo de 3,7-4,3 para formar una solución y en la que la concentración de atomoxetina está en el intervalo de 1,0 a 10,0 mg/ml, la concentración de sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 está en el intervalo de 1,0-30 mg/ml.

25 La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de solución acuosa oral combinando clorhidrato de atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 y sucralosa, y manteniendo un pH en el intervalo de 3,7-4,3 para formar una solución y en la que la concentración de atomoxetina está en el intervalo de 1,0 a 10,0 mg/ml, y la concentración de sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 está en el intervalo de 1,0-30 mg/ml.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de una solución acuosa oral, que comprende las siguientes etapas:

- (a). añadir clorhidrato de atomoxetina, benzoato de sodio y dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio a agua purificada y agitar hasta que se forme una solución;
- 35 (b). añadir ácido fosfórico que se diluye en agua purificada a la solución formada en la etapa (a), y agitar hasta que se forme una solución;
- (c). añadir sorbitol a la solución formada en la etapa (b), y agitar hasta que se forme una solución;
- (d). añadir xilitol a la solución formada en la etapa (c), y agitar hasta que se forme una solución;
- 40 (e). añadir el agente saborizante sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 a la solución formada en la etapa (d), y agitar hasta que se forma una solución;
- (f). añadir sucralosa a la solución formada en la etapa (e), y agitar hasta que se forme una solución;
- (g). ajustar el pH de la solución formada en la etapa (f) a de 3,7 a 4,3 con solución acuosa de ácido fosfórico y/o solución acuosa de hidróxido de sodio; y
- 45 (h). añadir agua purificada a la solución formada en la etapa (g) para lograr la concentración de clorhidrato de atomoxetina en el intervalo de 3,0 a 6,0 mg/ml y la concentración de sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 está en el intervalo de 1,0-30 mg/ml.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica de una solución de atomoxetina preparada por el procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- 50 (a). añadir clorhidrato de atomoxetina, benzoato de sodio y dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio a agua purificada y agitar hasta que se forme una solución;

- (b). añadir ácido fosfórico que se diluye en agua purificada a la solución formada en la etapa (a), y agitar hasta que se forme una solución;
- (c). añadir sorbitol a la solución formada en la etapa (b), y agitar hasta que se forme una solución;
- (d). añadir xilitol a la solución formada en la etapa (c), y agitar hasta que se forme una solución;
- 5 (e). añadir el agente saborizante sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 a la solución formada en la etapa (d), y agitar hasta que se forma una solución;
- (f). añadir sucralosa a la solución formada en la etapa (e), y agitar hasta que se forme una solución;
- (g). ajustar el pH de la solución formada en la etapa (f) a de 3,7 a 4,3 con solución acuosa de ácido fosfórico y/o solución acuosa de hidróxido de sodio; y
- 10 (h). añadir agua purificada a la solución formada en la etapa (g) para lograr la concentración de clorhidrato de atomoxetina en el intervalo de 3,0 a 6,0 mg/ml y la concentración de sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 está en el intervalo de 1,0-30 mg/ml.

15 Las composiciones farmacéuticas en forma de solución de atomoxetina acuosa oral en la presente invención enmascaran con éxito el amargor de atomoxetina, mientras que proporcionan sensación en la boca y regusto aceptables.

Además de la mejora en el gusto, las soluciones acuosas orales en la presente invención proporcionan un período de validez estable a temperatura ambiente de al menos aproximadamente 24 meses.

20 La administración de las soluciones acuosas de la presente invención se logra introduciendo un volumen apropiado de solución acuosa de atomoxetina en la boca, que a continuación se traga el paciente. De forma alternativa, dichas soluciones se pueden mezclar con alimentos o bebidas, si se prefiere.

Todos los agentes saborizantes usados en la presente invención están comercialmente disponibles a través de Foote and Jenks, que también se conoce como Pharmaceutical Clinic Flavor en Camden, Nueva Jersey.

### Ejemplo 1

Solución de atomoxetina con sabor CA de frambuesa

25 Se prepara una solución de atomoxetina acuosa oral de acuerdo con la invención mezclando los siguientes ingredientes en la tabla 1.

Tabla 1. Ingredientes de solución de atomoxetina acuosa oral, concentraciones y funciones de los ingredientes

Ingrediente	Concentración (mg/ml)	Función
Clorhidrato de atomoxetina (equivalentes de base libre)	4,6 (4,0)	Ingrediente activo
Benzoato de sodio	0,8	Conservante
Dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio	17,0	Tampón
Ácido fosfórico	0,6	Tampón
Solución de sorbitol ("70 % p/p")	47,1	Edulcorante
Xilitol	300,0	Edulcorante
Sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999	14,7	Agente saborizante
Sucralosa en polvo	10,0	Edulcorante
Agua purificada <sup>1</sup>	Vehículo, hasta obtener la solución total de 1,0 ml	Vehículo

<sup>1</sup> El hidróxido de sodio y/o ácido fosfórico adicional son opcionales y se pueden usar solo si es necesario para ajustar el pH al intervalo deseado de 3,7 a 4,3 antes de la adición final de agua purificada para alcanzar la concentración de atomoxetina deseada.

30 Añadir agua purificada (310 kg) a un recipiente de fabricación adecuado con temperatura mantenida a aproximadamente 42 °C, y seguido de la adición de clorhidrato de atomoxetina (2,30 kg). Agitar hasta que se disuelve el clorhidrato de atomoxetina. Añadir benzoato de sodio (0,40 kg) y agitar hasta que se disuelve el benzoato

de sodio. Añadir dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio (8,5 kg) y agitar hasta que se disuelve para formar la solución principal.

5 Diluir el ácido fosfórico concentrado (0,31 kg) con agua purificada para preparar una solución acuosa de ácido fosfórico al 10 % (p/p) en un recipiente de mezcla separado. Añadir la solución acuosa de ácido fosfórico a la solución principal previamente preparada y agitar. Y a continuación añadir la solución acuosa de sorbitol (70 % (p/p), 23,55 kg) a la solución y agitar. Mantener la temperatura a aproximadamente 42 °C. A continuación, añadir xilitol (150 kg) a la solución formada y agitar hasta que se disuelve el sólido, mientras se mantiene la temperatura de la solución en esta etapa a de 20 a 30 °C con calentamiento o enfriamiento necesario.

10 Añadir el agente saborizante sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 (7,35 kg) a la solución formada anteriormente y agitar. A continuación, añadir sucralosa en polvo (5,0 kg) y agitar hasta que se disuelve el sólido. Ajustar el pH de la solución si es necesario con la solución acuosa de ácido fosfórico (10 % (p/p)) y/o solución de hidróxido de sodio (aproximada de 4 % (p/p)). Mantener la temperatura de la solución a de 20 a 30 °C. Hacer una comprobación en proceso final de pH para verificar que el pH esté dentro del intervalo de 3,7 - 4,3. Añadir una cantidad suficiente de agua purificada a la solución formada de pH 3,7 - 4,3 para lograr la solución final con una concentración de 4,6 mg/ml de clorhidrato de atomoxetina o 4,0 mg/ml de base libre de atomoxetina.

15 Filtrar la solución por un filtro de polipropileno en línea con una abertura de poro de 4,5 micrómetros en un recipiente de mantenimiento para proporcionar una solución homogénea transparente.

### Ejemplo 2

Solución de atomoxetina no saborizada

Ingrediente	Concentración (mg/ml)	Función
Clorhidrato de atomoxetina (equivalentes de base libre)	4.6 (4,0)	Ingrediente activo
Solución de sorbitol, sin cristalizar	50	Edulcorante
Xilitol	300	Edulcorante
Sucralosa	10	Edulcorante
Monohidrato monobásico de fosfato de sodio	15	Tampón
Solución de ácido fosfórico 0,425 M	12,5	Tampón
Benzoato de sodio	1,0	Conservante
Agua purificada <sup>2</sup>	Vehículo, hasta obtener la solución total de 1,0 ml	Vehículo

<sup>2</sup> El hidróxido de sodio y/o ácido fosfórico adicional son opcionales y se pueden usar solo si es necesario para ajustar el pH al intervalo deseado de 3,7 a 4,3 antes de la adición final de agua purificada para alcanzar la concentración de atomoxetina deseada.

### 20 Ejemplo 3

Solución de atomoxetina con sabor de crema de frambuesa

Se prepara una de solución atomoxetina oral de acuerdo con la invención como en el ejemplo 2. La formulación es la misma, excepto por la adición de 4,5 mg de sabor de crema de frambuesa PFC 9929, 2,5 mg de sabor de vainilla F-9760, 2,5 mg de sabor para enmascarar el amargor PFC 9885 y 3,0 mg de sabor de mentol y menta PFC 9895.

### 25 Ejemplo 4

Solución de atomoxetina con sabor afrutado

Se prepara una de solución atomoxetina oral de acuerdo con la invención como en el ejemplo 2. La formulación es la misma, excepto por la adición de 4,5 mg de sabor afrutado PFC 9975 y 3,0 mg de sabor de mentol y menta PFC 9895.

### 30 Ejemplo 5

Solución de atomoxetina con sabor de frambuesa

Se prepara una de solución atomoxetina oral de acuerdo con la invención como en el ejemplo 2. La formulación es la misma, excepto por la adición de 17,25 mg de sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999.

**Prueba de sabor**

5 Los resultados de las pruebas de sabor se basan en el análisis de 3-6 jueces altamente entrenados con experiencia en análisis de sabor detallado. La metodología de análisis descriptivo se caracteriza en la siguiente tabla 2. Los resultados de la prueba se ilustran en la siguiente tabla 3.

Tabla 2. Escala de sabor

Escala de sabor	0 a 1	1,1 a 3	3,1 a 6	6 a 9	9 a 12,5	>12,5
Descripción	Muy leve; apenas discernible	Leve	Leve a moderado	Moderado	Moderada a alto	Alto

Tabla 3. Perfiles de espectro de sabor para soluciones de atomoxetina (ejemplo 2 a 5)

Ejemplos y sabores	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Dulce (gusto básico)	12,0	17,0	14,0	11,0
Amargo (gusto básico)	10,0	4,0	5,0	1,5
Dulce (regusto)	7,0	6,5	6,5	8,0
Amargo (regusto)	18,0	7,5	10,0	2,0

10 Los resultados del análisis en la tabla 3 ilustran la eficacia de los diferentes agentes saborizantes en el enmascaramiento del amargor potente. Las muestras se preparan esencialmente con el mismo procedimiento excepto la adición de diferentes agentes saborizantes.

La solución de atomoxetina con sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 en el ejemplo 5 proporciona el gusto más preferente en comparación con las soluciones no saborizada (ejemplo 2), saborizada con crema de frambuesa (ejemplo 3), y saborizada afrutada (ejemplo 4).

15 Los agentes de enmascaramiento del amargor no interfieren con la eficacia de los agentes saborizantes y edulcorantes en la mejora del gusto de las soluciones de atomoxetina, y ninguno de estos excipientes afecta negativamente a la eficacia medicinal de la atomoxetina. Dichas formulaciones de atomoxetina agradables deben ser útiles para mejorar el cumplimiento por parte del paciente en poblaciones pediátricas e infantiles que reciben tratamiento para el TDAH con este agente farmacéutico.

20

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende atomoxetina, agua, un agente saborizante que es sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999, y un agente edulcorante, en la que la composición farmacéutica está en forma de una solución acuosa oral, y el pH de la solución acuosa oral está en el intervalo de 2,0 a 6,0 y en la que la concentración de atomoxetina está en el intervalo de 1,0 a 10 mg/ml y la concentración de sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 está en el intervalo de 1,0-30 mg/ml.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 y sucralosa, en la que el pH de la solución acuosa oral está en el intervalo de 3,0 a 5,0.
3. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la atomoxetina es clorhidrato de atomoxetina.
4. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la concentración de atomoxetina está en el intervalo de 3 a 6 mg/ml.
5. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el pH de la solución acuosa oral está en el intervalo de 3,7 a 4,3.
6. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de solución acuosa oral que comprende combinar atomoxetina, agua, benzoato de sodio, dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio, ácido fosfórico, sorbitol, xilitol, sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 y sucralosa, en la que el pH de la solución está en el intervalo de 3,7-4,3 y en la que la concentración de atomoxetina está en el intervalo de 1,0 a 10 mg/ml y la concentración de sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 está en el intervalo de 1,0-30 mg/ml.
7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que la atomoxetina es clorhidrato de atomoxetina.
8. El procedimiento según la reivindicación 7, que comprende las etapas:
  - (a). añadir clorhidrato de atomoxetina, benzoato de sodio y dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio a agua purificada, y agitar hasta que se forme una solución;
  - (b). añadir ácido fosfórico diluido en agua purificada a la solución formada en la etapa (a), y agitar hasta que se forme una solución;
  - (c). añadir sorbitol a la solución formada en la etapa (b), y agitar hasta que se forme una solución;
  - (d). añadir xilitol a la solución formada en la etapa (c), y agitar hasta que se forme una solución;
  - (e). añadir el agente saborizante sabor CA de frambuesa artificial PFC F-9999 a la solución formada en la etapa (d), y agitar hasta que se forme una solución;
  - (f). añadir sucralosa a la solución formada en la etapa (e), y agitar hasta que se forme una solución;
  - (g). ajustar el pH de la solución formada en la etapa (f) a de 3,7 a 4,3 con solución acuosa de ácido fosfórico y/o solución acuosa de hidróxido de sodio; y
  - (h). añadir agua purificada a la solución formada en la etapa (g) para lograr la concentración de clorhidrato de atomoxetina en el intervalo de 3,0 a 6,0 mg/ml.
9. Una composición farmacéutica que se prepara por el procedimiento reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.