



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 302 011**

(51) Int. Cl.:  
**C07C 243/12** (2006.01)  
**C07C 53/00** (2006.01)  
**A61K 31/205** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04748553 .7**  
(86) Fecha de presentación : **15.07.2004**  
(87) Número de publicación de la solicitud: **1667960**  
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

(54) Título: **Sales de meldonio, método para su preparación y composición farmacéutica basado en las mismas.**

(30) Prioridad: **04.08.2003 LV 030088**  
**04.08.2003 LV 030087**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.07.2008**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.07.2008**

(73) Titular/es: **"Joint Stock Company Grindeks"**  
**Krustpils Street 53**  
**Riga 1057, LV**

(72) Inventor/es: **Kalvinsh, Ivars y**  
**Birmans, Anatolijs**

(74) Agente: **Molinero Zofío, Félix**

ES 2 302 011 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

Sales de meldonio, método para su preparación y composición farmacéutica basado en las mismas.

5 El presente invento se refiere a las sales de propionato de 3-(2, 2,2-) trimetilhidracino cuya fórmula general es  $X-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ , en la que X representa un anión seleccionado del grupo formado por el dihidrógeno fosfato, el fumarato hidrógeno y el orotato, que se distinguen del propionato de 3-(2, 2,2-trimetilhidracino) dihidrato por su reducida higroscopicidad, una mayor estabilidad térmica y una acción más duradera. El presente invento se refiere, además, al método para la preparación de dichas sales y a las fórmulas farmacológicas relativas a las mismas.

#### 10 Antecedentes del invento

El propionato de 3-(2, 2,2-) trimetilhidracino es el objeto de la patente US 4481218. Es bien conocido que el propionato de 3 (2, 2,2-) trimetilhidracino como dihidrato (una sustancia que se conoce bajo el nombre genérico internacional de meldonio) se utiliza ampliamente para controlar el coeficiente de concentración de la carnitina y la gamma-butirotetaina y, por consiguiente, la velocidad de la beta-oxidación de los ácidos grasos en el cuerpo humano (Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I.: El mildronato y su acción cardioprotectora a través del efecto reductor de la carnitina. Review//Trends Cardiovasc. Med.- 2002.- Vol. 12, n.º 6. - P. 275-279. Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B.: Uso de los inhibidores parciales de la oxidación de los ácidos grasos en las terapias metabólicas de la angina de pecho y la insuficiencia cardíaca.//Herz, 2002. =Vol. 27, n.º 7, p. 621-636. Mildronato, Met-88. ~Drugs Fut. 2001, 26(1), p. 82.

Debido a estas propiedades, el meldonio (registrado con la marca registrada de MILDRONATS, MILDRONATE y MIJIPOHAT) se utiliza ampliamente en medicina como un medicamento anti-isquémico y protector del estrés para el tratamiento de varias enfermedades cardiovasculares y otras patologías relacionadas con la isquemia de los tejidos (R.S. Karpov, O.A. Kolsheskaya, A.V. Vrublevsky, A.A. Sokolov, A.T. Teplyakov, I. Skarda, V. Dzerve, D. Klintsare, A. Vitols, I. Kalvinsh, L. Matveyeva, D. Urbane: Seguridad y eficacia clínica del mildronato en pacientes con enfermedades isquémicas cardíacas e insuficiencia cardíaca. Kardiologiya, 2000, vol. 6, p. 69-74). No obstante, el meldonio como dihidrato presenta inconvenientes cruciales, el primero de los cuales consiste en su elevada higroscopicidad. Después de 24 horas de permanencia bajo los efectos de la humedad ambiental al 100%, la masa del meldonio sufre un incremento del 10% debido a la absorción de agua y se transforma en un jarabe.

Otro inconveniente crucial del meldonio procede del semiperíodo de eliminación que en las personas es de 4-10 horas, mientras que en el hospital el producto se tiene que usar 2-4 veces al día (V. Dzerve. Mildron ts. PAS "Grindeks", 1999, p.1.), aunque es más largo en las pruebas que se han realizado con ratas (K. Yoshisue, Y. Yamamoto, K. Yoshida, M. Saeki, Y. Minami. Y. Esumi, Y. Kawaguchi. Farmacocinética y alcance biológico del propionato de 3 (2, 2,2-) trimetilhidracino (MET-88), un nuevo agente cardioprotector, en las ratas. Drug Metabolism and Disposition, vol. 28, n.º 6, 687-694).

Debido a que el meldonio dihidrato no es adecuado para la administración oral en dosis única diaria, la finalidad del presente invento consiste en hallar otras formas del meldonio cuya farmacología sea aceptable y se puedan administrar en una única dosis diaria. Es bien conocido que las sales de betaina aminoácidas acostumbran a presentar una buena solubilidad en agua. Si se seleccionan ácidos cuya farmacología sea aceptable, la reabsorción y la eliminación farmacocinética y la actividad biológica de estas sales normalmente difiere poco de los parámetros del compuesto inicial.

Además, el meldonio es poco estable, ya que cuando se calienta pierde con rapidez el agua de su hidrato cristal. A su vez, la forma anhidra del meldonio es inestable y muy higroscópica. Bajo esta forma, el compuesto enseguida adquiere color y desprende un olor desagradable muy característico.

Igualmente, la higroscopicidad y la falta de estabilidad térmica del meldonio dihidrato suponen unos inconvenientes importantes que limitan las posibilidades de preparación de otros tipos diferentes de dosificación oral y externa de este compuesto.

Además, el meldonio dihidrato se deshidrata rápidamente a temperaturas bajas, como 40-45°C. Esto significa que el almacenamiento de las dosis de meldonio que contienen hidrato cristal es bastante difícil en países de clima cálido.

Debido a que el meldonio dihidrato no es de fácil utilización para preparar presentaciones de dosis orales del medicamento, otro objetivo adicional del presente invento consiste en localizar sales de meldonio cuya farmacología sea aceptable, no presenten higroscopicidad y se puedan almacenar en cualquier zona climática durante un largo período.

El compuesto más similar que contempla la técnica anterior es el yoduro de meldonio. Según el estado de la técnica en uso, en veterinaria se utiliza el yoduro de propionato de 3 (2, 2,2-) trimetilhidracino como ingrediente eficaz en la regulación del metabolismo de la glándula tiroides. El método para tratar el hipertiroidismo en los conejos es el objeto del IL'INA: Eficacia del yoduro trimetilhidracino propionato en casos de hipofunción del tiroides, Veterinayira, Moscú, Rusia, 2000, n.º 11, p. 46-48.

En AYUSHIEVA, yoduro trimetilhidracino propionato en hepatitis experimental. Veterinayira, Moscú, Rusia, 2000, n.º 8, p. 46-48, figuran los efectos terapéuticos y hepatoprotectores de la sal de yoduro de propionato de 3 (2, 2,2-) trimetilhidracino, que facilita los procesos de regeneración y reconstitución del hígado.

- 5 Otro ámbito en el que se utilizan las sales de propionato de 3 (2, 2,2-) trimetilhidracino es la agricultura. En SU978808 se describe un método para controlar el crecimiento de las plantas de altramuza mediante la pulverización de las mismas con una solución de yoduro, cloruro, molibdato, nitrato o sulfato de cobre, amonio, manganeso, magnesio, zinc o cobalto de propionato de 3-(2, 2,2-) trimetilhidracino con la finalidad de aumentar la cosecha de grano.
- 10 El compuesto de la técnica anterior más similar por su estructura química, son las sales de etilo-3-(2-etilo-2,2-dimetilhidracino) propionato que presentan un efecto antiarrítmico objeto de la patente US 5017611 (INSTITUTOR-GANICHESKOGO SINTEZA AKADEMII NAUK LATV), 21-5-1991. Las sales de etilo-3-(2-etilo-2,2-dimetilhidracino) propionato se preparan mediante alquilación del compuesto usando etilhaluros en etanol absoluto bajo atmósfera inerte a temperatura de ebullición del diluyente durante 10 horas o mediante el cambio del halo-anión del etilo-3-(2-etilo-2,2-dimetilhidracino) propionato yoduro, pasándose una solución acuosa del último a través de una resina de intercambio de aniones en su forma de cloruro o bromuro respectivamente.
- 15

- En WO 97/06795 (KALVINHIVARS; VEVERIS MARIS), 27-2-1997 figura un compuesto farmacológico que contiene  $\gamma$ -butirotetaina para el tratamiento de las alteraciones de la circulación sanguínea. En los experimentos comparativos, el compuesto mencionado demuestra que la  $\gamma$ -butirotetaina es superior al etilo-3-(2-etilo-2,2-dimetilhidracino) propionato yoduro debido a que posee un efecto farmacológico más potente.
- 20

### Descripción detallada del invento

- 25 En muchas sales de meldonio, sus propiedades farmacocinéticas no difieren prácticamente de las que se han descrito para el meldonio. Por consiguiente, la utilización de estas sales para preparar compuestos farmacológicos no ofrece al parecer ninguna ventaja en comparación con el meldonio.

- Ante nuestra sorpresa, descubrimos por azar que las sales de meldonio de algunos ácidos polibásicos de aceptación farmacológica constituyen una excepción al respecto, ya que a pesar de que se disuelven con facilidad en agua, se diferencian básicamente del meldonio por sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.
- 30

- Se trata de un descubrimiento sorprendente, ya que no existe ningún argumento teórico que explique el motivo de que las sales de meldonio, que son fácilmente solubles en agua, presenten una velocidad de absorción y eliminación diferente de la del meldonio.
- 35

- No obstante, entre las antedichas sales conseguimos encontrar ciertas sales de meldonio que presentaban una farmacocinética y una farmacodinámica que permitían una administración diaria en dosis única. Se trata del  $X-(CH_3)_3N+NHCH_2CH_2COOH$ , donde X es el anión de ácidos que se selecciona de un grupo formado por el ácido fumárico mono-sustituido, el ácido fosfórico mono-sustituido y el ácido orótico.
- 40

- Es bien conocido que las betainas de los ácidos grasos son sustancias que normalmente son bastante estables. También es bien conocido que estos compuestos son fácilmente solubles en agua y que la actividad biológica de sus sales de aceptación farmacológica acostumbra a no diferenciarse del compuesto inicial.
- 45

- No obstante, el meldonio y las sales monobásicas, dibásicas y tribásicas de ácidos de aceptación farmacológica presentan una higroscopicidad igual o superior a la del mismo meldonio. Además, muchas de ellas no se pueden preparar en forma cristalina ya que forman jarabes con un contenido variable de agua.

- 50 Tanto las sales de los ácidos fuertes como las de los débiles, es decir, el sulfato de meldonio, el cloruro de hidrógeno, el acetato, el lactato, el citrato, así como las sales de muchos otros ácidos de aceptación farmacológica, son higroscópicas. Por consiguiente, se considera que la utilización de estas sales para la preparación de compuestos farmacéuticos de uso oral carece de preferencia frente a las de meldonio.

- 55 De forma totalmente inesperada tuvimos ocasión de observar que las sales de meldonio de algunos ácidos polibásicos de aceptación farmacológica constituyen una excepción a este respecto, ya que demostraron ser prácticamente no-higroscópicas, pero fácilmente solubles en agua.

- También pudimos observar que son muy estables mientras se mantienen a temperatura ambiente o a temperaturas de hasta 50°C durante un período largo de tiempo. De modo análogo, obtuvimos igualmente el resultado inesperado de que estos ácidos específicos monobásicos y oróticos también forman una sal de meldonio no higroscópica. Todas las sales que se reivindican demostraron térmicamente ser más estables que el meldonio.
- 60

- El meldonio de administración oral es fácilmente biodisponible a partir de estas sales, por tanto, dichas sales son mucho más adecuadas para la preparación de diferentes formas de dosificación de medicamentos que las sales de meldonio, ya que éstas son higroscópicas e inestables térmicamente. Fue un descubrimiento sorprendente, ya que no existe ninguna afirmación teórica que indique que haya alguna diferencia entre el orotato de meldonio o las sales ácidas polifásicas, que también son fácilmente solubles en agua, y otras sales en cuanto a su higroscopicidad.
- 65

## ES 2 302 011 T3

Debido a que no son higroscópicas o tienen una elevada estabilidad térmica, estas sales se pueden manipular con facilidad y son muy adecuadas para la fabricación de preparados sólidos de administración. Las soluciones acuosas de estas sales son menos ácidas que las de los correspondientes cloruros y, por consiguiente, resultan más adecuadas para fabricar diversos tipos de administración inyectable.

Los ejemplos siguientes no limitadores sirven para ilustrar la preparación de sales de conformidad con el presente invento.

### Ejemplo 1

Los métodos siguientes se pueden aplicar a la preparación de dichas sales. El meldonio se disuelve en agua o en otro diluyente adecuado, se le añade una cantidad equimolar de un ácido polibásico seleccionado del grupo formado por el ácido fumárico, el ácido fosfórico o el ácido orótico (de éste último se toma una cantidad semimolar) y la mezcla se remueve a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C hasta que se obtenga la sal correspondiente. En la segunda fase tecnológica, las sales de meldonio se evaporan hasta su secado, si es necesario. En la tercera fase tecnológica, si fuera necesario, las sales obtenidas se recrystalizan utilizando un diluyente adecuado.

### Ejemplo 2

Las mencionadas sales también se pueden preparar a partir de las correspondientes sales de meldonio de producción intermedia, es decir, metilo o etilo esteres de 3-(2, 2,2-trimetilhidracino) propionato, calentándose éste último junto con los correspondientes ácidos con soluciones acuosas o alcohólico-acuosas y con el tratamiento subsiguiente, efectuándose la eliminación y la purificación mediante analogía con el primer método de preparación.

### Ejemplo 3

Método de preparación de sales de meldonio dihidrato. El meldonio y el correspondiente ácido se disuelven en una pequeña cantidad de agua a 40-50°C mientras se agitan.

La solución obtenida se evapora al vacío a 40-50°C. Se añade acetona o acetonitrilo a la masa obtenida (que prácticamente consiste en un jarabe viscoso). La masa cristalina precipitada se agita con acetona o acetonitrilo durante varias horas, se filtra, se aclara con acetona o acetonitrilo y se seca al vacío a temperatura ambiente.

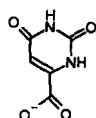
Se efectuó una prueba de higroscopicidad mediante determinación del contenido de H<sub>2</sub>O previa a la prueba y después de 24 horas de mantenimiento bajo un 100% de humedad (se mantuvo en un contenedor cerrado situado encima de agua).

En estas condiciones, el meldonio absorbe el 10% de agua (en incremento de masa) durante 24 horas. El contenido de agua se determinó mediante valoración por el método Fischer. En el caso de formación de jarabe, el contenido de agua se determinó mediante el incremento de la masa de la muestra.

El invento que se reivindica se ilustra con los ejemplos siguientes, pero no con restricción a ellos, sobre sales obtenidas utilizando los métodos antes descritos:

### Ejemplo 4

Meldonio orotato (1:1). (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OOO<sup>-</sup>H



Mp. 211-214 C. <sup>1</sup>H NMR espectro (D<sub>2</sub>O), 5, ppm.: 2,56 (2H, t, CH<sub>2</sub>OOO<sup>-</sup>); 3,29 (2H, t, CH<sub>2</sub>N); 3,35 (9H, s, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>); 6,18(1H, s, -CH=).

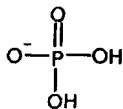
Hallado, %: 43,78; H6. 01; N18. 48. Calculado, %: C 43,71; H 6,00; N18. 53.

Al principio el contenido de H<sub>2</sub>O de la muestra era de 0,3919%; durante 24 horas al 100% de humedad se mantuvo sin experimentar cambios.

## ES 2 302 011 T3

### Ejemplo 5

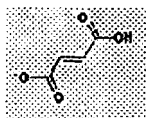
Meldonio fosfato (1:1).  $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OOOH}$



Mp. 158-160 C.  $^1\text{H}$  NMR espectro ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2,60 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{OOO}$ ); 3,31 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ). Hallado, %: C 29,64; H 7,05; N 11,33. Calculado, % C 29,51; H 11,47. Al principio el contenido de  $\text{H}_2\text{O}$  de la muestra era de 0,0762%; durante 24 horas al 100% de humedad se mantuvo sin experimentar cambios.

### Ejemplo 6

Meldonio fumarato (1:1).  $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OOOH}$



Mp. 140-142 C.  $^1\text{H}$  NMR espectro  $\delta$ , ppm: 2,57 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ); 3,29 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ); 3,35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ), 6,72 (2H, s,  $\text{CH}=\text{CH}$ ). Hallado, %: C 45,46; H 6,94; N 10,72. Calculado, % C 45,80; H 6,92; N 10,68. Al principio el contenido de  $\text{H}_2\text{O}$  de la muestra era de 0,18%; durante 24 horas al 100% de humedad se mantuvo sin experimentar cambios.

El presente invento se refiere a las fórmulas farmacológicas que contienen, como mínimo, una de las sales de meldonio que se describen aquí como activo farmacológico y excipientes sólidos o líquidos de aceptación farmacológica utilizados en la producción de diferentes formas de dosificación de medicamentos. Son preferibles las formulaciones sólidas que resultan adecuadas para la producción de fórmulas de dosificación por administración oral, así como los jarabes y las soluciones que contengan las sales y los excipientes que se reivindican.

En el caso de que la(s) sustancia(s) activa(s) se introduzca(n) en tabletas, comprimidos, pastillas, granulados, polvos o cápsulas, deberán contener una cantidad de sal de meldonio de 0,05 a 5 gr por tableta, comprimido, pastilla, cápsula, o una porción de polvo o granulado.

Los ejemplos siguientes no limitadores ilustran las fórmulas farmacológicas de las sales para formulaciones sólidas.

### Ejemplo 7

Formulación para fabricación de tabletas:

500 mg de sal de meldonio, de conformidad con el invento.

20 mg de almidón

10 mg de talco

1 mg de Ca-estearato

Total: 531 mg

Los ejemplos siguientes no limitadores ilustran la composición adecuada para la fabricación de cápsulas:

Ejemplo 8

500 mg de sal de meldonio, de conformidad con el invento

66 mg de almidón

26 mg de talco

3 mg de Ca-estearato

Total: 602 mg

En el caso de que los productos activos se administren mediante inyección o por toma oral de gotas, jarabe o líquido bebible, la fórmula farmacológica deberá contener una sal de meldonio de conformidad con el presente invento con un coeficiente del 0,5 al 60% de su peso y un diluyente de aceptación farmacológica, como por ejemplo: agua destilada, un isotónico, una solución de glucosa o tampón o mezclas de ellos.

Los ejemplos siguientes no limitadores ilustran la formulación farmacológica para las sales con administración mediante inyección u oral:

Ejemplo 9

Fórmula para inyección:

500 mg de sal de meldonio, de conformidad con el invento.

5 ml de agua para inyección

Ejemplo 10

Fórmula para jarabe:

25,00 mg de sal de meldonio, de conformidad con el invento

0,20 – 0,60 g de metilo-p-hidroxibenzoato

0,01 – 0,10 g de propilo-p-hidroxibenzoato

10 – 15 g de glicerina

108 ml de agua destilada

Total 250 ml

En el caso de aplicaciones transdérmicas del principio(s) activo(s) cuyo contenido se presenta en forma de crema, gel, solución, pomada o polvo, deberá ser un 0,5-40% de su peso.

Los ejemplos siguientes no limitadores ilustran la formulación farmacológica para las sales de administración transdérmica (local o tópica):

Ejemplo 11

Fórmula para gel:

10,00% de sal de meldonio, de conformidad con el invento

4,00 almidón glicolato sódico tipo C

2,00 propilenglicol

0,40 ácido fumárico

83,40 de agua destilada

En el caso de sales de administración rectal, su contenido en un supositorio o microenema deberá consistir en el 0,5 - 40% de su peso.

## 5 Referencias que se mencionan en esta descripción

La relación de referencias que menciona el solicitante se facilita únicamente para una mejor comprensión del lector y no forma parte del documento correspondiente a la patente europea. Aunque se ha puesto mucho esmero en la compilación de las referencias, no se pueden descartar los errores o las omisiones y la EPO declina cualquier responsabilidad a este efecto.

### Documentación de patentes que se citan en la descripción

- US 4481218 A [0002]
- US 5017611 A [0013]
- SU 978808 [0012]
- US 9706795 A [0014]

### Otras publicaciones ajenas a las patentes que se citan en esta descripción

- **DAMBROVA M., LIEPINSH E., KALVINSH I.**, *Mildronato - Acción cardioprotectora mediante el efecto reductor de la carnitina. Review/Trends Cardiovasc. Med.* 2002, vol. 12 (6), 275-279 [0002]

- **RUPP H., ZARAIN-HERZBERG A., MAISCH B.**, Uso de inhibidores parciales de la oxidación de ácidos grasos en la terapia metabólica de la angina de pecho y la insuficiencia cardíaca. *Herz*, 2002, vol. 27 (7), 621-636 [0002]

- **MILDRONATO**. Met-88. ~~Drugs Fut., 2001, vol. 26 (1), 82 [0002]

- **R.S. KARPOV, O.A. KOLSHELSKAYA, A.V. VRUBLEVSKY, A.A. SOKOLOV, A.T. TEPLYAKOV, I. SKARDA, V. DZERVE, D. KLITNSARE, A. VITOLS, I. KALVINSH.** Eficacia clínica y seguridad del mildronato en pacientes con enfermedades cardíacas isquémicas e insuficiencia cardíaca crónica. *Kardiologiya*, 2000, vol. 6, 69-74 [0003]

- **K. YOSHISUE, Y. YAMAMOTOT, K. YOSHIDA, M. SAEKI, Y. MINAMI, Y. ESUMI, Y. KAWAGUCHI.** Farmacocinética y alcance biológico del 3-(2, 2,2-trimetilhidracino) propionato (MET-88), un nuevo agente cardio-protector, en ratas. *Drug metabolism and Disposition*, vol. 28 (6), 687-694 [0004]

- *Veterinariya*, 2000, vol. 11, 46-48 [0010]

- *Veterinariya*, 2000, vol. 8, 46-48 [0011]

## REIVINDICACIONES

1. Sales de meldonio cuya fórmula general es:



donde X- consiste en un anión seleccionado de un grupo que consiste en fosfato de dihidrógeno, fumarato de hidrógeno y orotato anión;

2. La sal de la reivindicación 1, que consiste en un fosfato de meldonio dihidrato.

3. La sal de la reivindicación 1, que consiste en un fumarato hidrógeno de meldonio.

4. La sal de la reivindicación 1, que consiste en un orotato de meldonio.

5. El proceso para la fabricación de sales de meldonio de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que incluye:

(a) la disolución, utilizando un método conocido de meldonio con la fórmula 3-(2-2,2-trimetilhidracino) propionato, en agua o en cualquier otro diluyente que se considere adecuado;

(b) la adición de una cantidad equimolar de un ácido polibásico seleccionado de un grupo que está formado por el ácido fumárico, el ácido fosfórico y el ácido orótico;

(c) la agitación de esta mezcla a una temperatura comprendida entre 20-50°C hasta obtener la formación de la sal correspondiente; y la evaporación de la sal de meldonio formada en el paso (c) mediante secado, si fuera necesario; y, de modo opcional, la recristalización de la misma utilizando un diluyente adecuado.

6. Una composición farmacológica que comprende una de las sales de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en calidad de ingrediente activo, estando destinada dicha composición a la administración oral o sublingual y en forma de tabletas (con o sin recubrimiento), cápsulas, comprimidos, grageas, polvo o solución, cuya composición contenga de 0,01 a 0,5 g de ingrediente activo en cada dosis de tableta, cápsula, gragea, gránulos o polvo en forma del 0,5 al 40% del peso de la solución o el jarabe de administración oral.

7. La composición farmacológica de conformidad con la reivindicación 6, en la que un soporte de aceptación farmacológica se selecciona de un grupo formado por uno o más de los siguientes elementos: ácido esteárico y sus sales, lactosa, glucosa, sacarosa, almidón talco, aceites vegetales polietilenglicoles, celulosa microcristalina, aerosol, aromatizantes, agentes aromáticos, colorantes, alcohol etílico y agua.

8. Una composición farmacológica que comprende una de las sales de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en calidad de ingrediente activo, estando destinada dicha composición a la administración parenteral y presentándose en forma de una solución destinada a inyección y cuya composición contiene del 0,5 al 40% del peso del ingrediente activo y un diluyente de aceptación farmacológica.

9. La composición farmacológica de conformidad con la reivindicación 8, en la que el diluyente de aceptación farmacológica se selecciona de un grupo que consiste en uno o más de los elementos siguientes: agua destilada, solución isotónica, solución tampón y solución glucosa.

10. Una composición farmacológica que comprende una de las sales de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en calidad de ingrediente activo, estando destinada dicha composición a la administración transcutánea que se presenta en forma de pomada, crema, gel, solución o polvo y cuya composición contiene del 0,5 al 40% del peso del ingrediente activo y un soporte de aceptación farmacológica.

11. La composición farmacológica de conformidad con la reivindicación 10, en la que el soporte de aceptación farmacológica se selecciona de un grupo que consiste en uno o más de los elementos siguientes: agua, glicolpolietileno 400, 1500 y 4000, solución isotónica, solución tampón y solución glucosa, aceites vegetales, grasas, glicerina, conservantes, celulosa microcristalina, aerosol, aromatizantes, agentes aromáticos, colorantes, alcohol etílico y agua.

12. Un compuesto farmacológico que incluye una cualquiera de las sales que se mencionan en la reivindicación 1 a 4 como ingrediente activo cuya composición está destinada a la administración rectal y se presenta en forma de supositorios o microenemas y cuya composición contiene del 0,5 al 40% del peso del ingrediente activo y un soporte de aceptación farmacológica.

13. El compuesto farmacológico de conformidad con la reivindicación 12, en la que el soporte de aceptación farmacológica se selecciona de un grupo que consiste en uno o más de los elementos siguientes: agua, glicolpolietileno 400, 1500 y 4000, aceites vegetales, grasas, glicerina, conservantes, emuladores y estabilizadores.



## ES 2 302 011 T3

14. El uso de la sal de meldonio de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un compuesto farmacológico para su administración diaria en dosis única.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65