



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 279**

51 Int. Cl.:
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05701469 .8**
96 Fecha de presentación : **10.01.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1706121**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2006**

54 Título: **Inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP) y endopeptidasa soluble humana (hSEP) para profilaxis y tratamiento de trastornos neurodegenerativos.**

30 Prioridad: **12.01.2004 US 535538 P**
12.01.2004 EP 04100067

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es: **Solvay Pharmaceuticals B.V.**
C.J. van Houtenlaan 36
1381 CP Weesp, NL

72 Inventor/es: **Weske, Michael;**
Turski, Lechoslaw A.;
Ikonomidou, Hrissanthi y
Ziegler, Dieter

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 313 279 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).

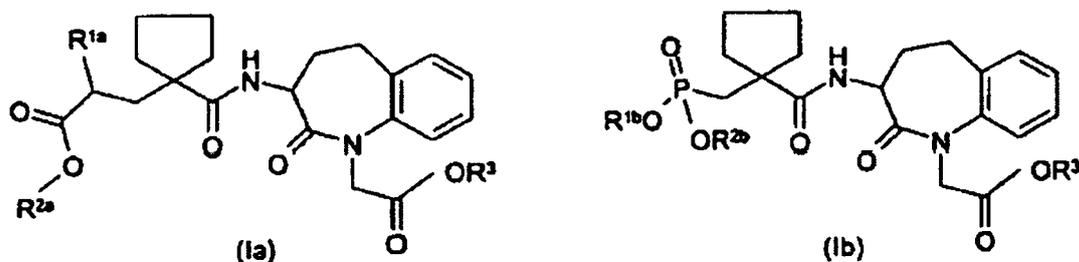
DESCRIPCIÓN

Inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP) y endopeptidasa soluble humana (hSEP) para profilaxis y tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

La invención se refiere a un nuevo uso de derivados conocidos de benzacepina, benzoxacepina, ácido benzotia-
cepin-N-acético y benzacepinona sustituida con fosfono que tienen actividad inhibitoria de endopeptidasa neutra
(NEP) y/o endopeptidasa soluble humana (hSEP). Los compuestos de la invención son útiles para la preparación de
composiciones farmacéuticas para la profilaxis y el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

La invención se refiere al uso de un compuesto descrito en esta memoria para la fabricación de un medicamento que
tiene un efecto beneficioso. Un efecto beneficioso es descrito en esta memoria o es evidente para una persona experta
en la técnica a partir de la memoria descriptiva y el conocimiento general de la técnica. La invención también se refiere al
uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o
afección. Más particularmente, la invención se refiere a un nuevo uso para el tratamiento de una enfermedad o afección
descrito en esta memoria o evidente para una persona experta en la técnica por lo descrito en la memoria descriptiva
y el conocimiento general de la técnica. En realizaciones de la invención compuestos específicos descritos en esta
memoria se usan para la fabricación de un medicamento.

El documento WO 02/094176 se refiere al uso de ciertos compuestos con una actividad inhibitoria combinada
sobre la endopeptidasa neutra, y una nueva metaloproteasa, designada IGS5:



para el tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión, incluidas formas secundarias de hipertensión tales como hipertensión
renal o pulmonar, insuficiencia cardiaca, angina de pecho, arritmias, infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca,
isquemia cerebral, insuficiencia venosa periférica, hemorragia subaracnoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
(COPD), asma, nefropatía, aterosclerosis y dolor en cáncer colorectal o de próstata.

El documento WO 2004/082637, presentado el 18 de marzo de 2004 y publicado el 30 de septiembre de 2004,
describe un método para la profilaxis o tratamiento de un gran número de afecciones patológicas, que comprende ad-
ministrar un antagonista del receptor de aldosterona y un inhibidor ECE. Entre las afecciones patológicas enumeradas
están enfermedades cerebrovasculares tales como apoplejía, infarto cerebral y muerte neuronal, isquemia cerebral y
vasoespasmio cerebral. Los inhibidores de ECE preferidos comprenden SLV306, sus metabolitos activos KC-12615 y
KC-90095-1-AC.

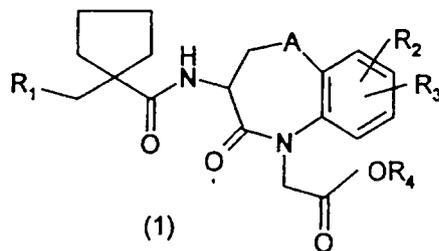
En la solicitud de patente U.S. 20030045449 se describe que inhibidores de matriz-metaloproteasa son útiles para
el tratamiento de trastornos neurodegenerativos. Problemas asociados con esta invención son, en primer lugar, que los
inhibidores de matriz-metaloproteasa comprenden un amplio grupo de inhibidores de proteasa y, en segundo lugar,
que de acuerdo con dicha solicitud las metaloproteasas deben usarse en una composición farmacéutica que también
contiene un inhibidor de N-NOS.

Era el objeto de la presente invención identificar inhibidores de metaloproteasa específicos que tienen un valor
terapéutico al ser administrados como monoterapia.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que derivados de benzacepina, benzoxacepina, ácido benzotia-
cepin-N-acético y benzacepinona sustituida CON fosfono que tienen una actividad inhibitoria de endopeptidasa neutra (NEP)
y/o endopeptidasa soluble humana (hSEP) tienen una actividad protectora en el modelo de lesión cerebral traumática
animal. Esta propiedad los hace útiles para la preparación de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y el
tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

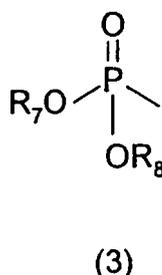
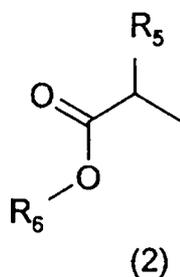
ES 2 313 279 T3

Los compuestos de la invención son conocidos por las patentes europeas EP 0 733 642, EP 0 916 679 y EP 1 468 010, que contienen métodos de síntesis detallados, y se pueden describir por la fórmula general (1):



15 donde:

R₁ representa un grupo de fórmula (2) o (3):



35 A representa CH₂, O ó S,

R₂ y R₃ representan independientemente hidrógeno o halógeno,

R₄ y R₆ representan independientemente hidrógeno o un grupo que forma un éster carboxílico biolábil;

40 R₅ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) que puede estar sustituido por alcoxi(C₁-C₆), fenil-alquilo(C₁-C₆) y feniloxi-alquilo(C₁-C₆) donde el grupo fenilo puede estar sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆) o halógeno, y naftil-alquilo(C₁-C₆),

45 R₇ y R₈ representan independientemente hidrógeno o un grupo que forma un éster de ácido fosfónico biolábil.

50 A la invención pertenecen todos los compuestos de fórmula (1), sus racematos, mezclas de diastereoisómeros y estereoisómeros individuales, y también incluye las sales farmacológicamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, los compuestos en los cuales los sustituyentes de átomos de carbono potencialmente asimétricos se encuentran en la configuración R o en la configuración S pertenecen a la invención.

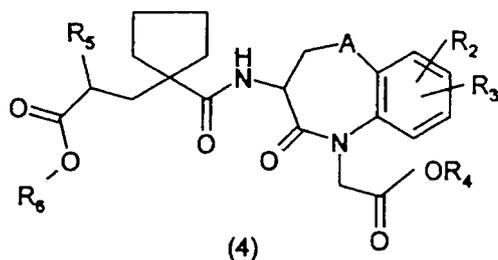
55 Sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo mezclando un compuesto de la presente invención con un catión metálico adecuado o una base orgánica, por ejemplo una amina.

Este objetivo puede lograrse preparando la sal metálica de los compuestos de fórmula general (1) arriba mencionados donde el ión metálico es un ión de litio o un ión metálico bivalente. Sales metálicas bivalentes preferidas son sales de calcio, magnesio y cinc. La más preferida es la sal de calcio.

60 La invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (1), como se define anteriormente, para la preparación de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y tratamiento de afecciones seleccionadas del grupo que consiste en lesión cerebral traumática, encefalomiélitis aguda diseminada, lesión cerebral relacionada con epilepsia, lesión de la médula espinal, meningitis y meningoencefalitis bacteriana o viral, enfermedades priónicas, envenenamientos con compuestos neurotóxicos, lesión cerebral inducida por radiación y para la profilaxis de íctus isquémico, con la condición de que tales composiciones farmacéuticas no contengan un antagonista del receptor de aldosterona. Realizaciones adicionales de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

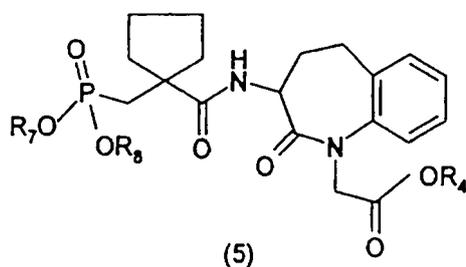
ES 2 313 279 T3

La invención se refiere particularmente al uso de compuestos que tienen la fórmula general (4):



15 donde los símbolos tienen los significados arriba indicados.

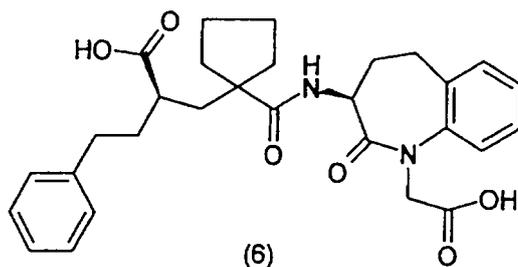
Más particularmente, la invención se refiere al uso de compuestos que tienen la fórmula general (5):



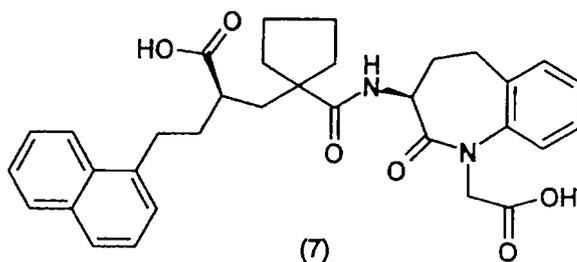
30 donde los símbolos tienen los significados arriba indicados.

35 Las sustancias activas más preferidas usadas de acuerdo con la presente invención son:

- 40 • Ácido (2R)-2-[[1-((3S)-1-(carboximetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-3-il)amino]carbonil]ciclo-pentil]metil]-4-fenilbutanóico (6):

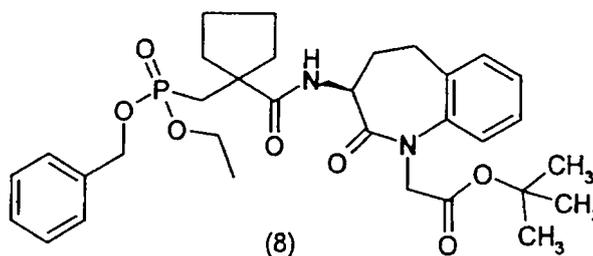


- 55 • Ácido (2R)-2-[[1-((3S)-1-(carboximetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-3-il)amino]carbonil]ciclo-pentil]metil]-4-(1-naftil)butanóico (7):



ES 2 313 279 T3

• Acetato de terc-butil-((3S)-3-[[[(1-[[[benciloxi](eto)fosforil]metil]ciclopentil)carbonil]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-1-ilo) (8):



Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención pueden llevarse a formas adecuadas para la administración mediante procesos usuales que utilizan sustancias auxiliares tales como vehículos líquidos o sólidos. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse en forma entérica, oral, parenteral (intramuscular o intravenosa), rectal o local (tópica). También se pueden administrar en forma de disoluciones, polvos, comprimidos, cápsulas (incluyendo microcápsulas), ungüentos (cremas o geles) o supositorios. Excipientes adecuados para tales formulaciones son los materiales de relleno y diluyentes líquidos o sólidos, disolventes, emulsionantes, lubricantes, saborizantes, colorantes y/o sustancias tampón utilizados normalmente con fines farmacéuticos. Sustancias auxiliares frecuentemente utilizadas que pueden mencionarse son carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, lactoproteína, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales tales como aceite de hígado de pescado, aceite de girasol, cacahuete o sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes mono- o polihidroxilados tales como glicerol.

Los compuestos de la presente invención se administran generalmente como composiciones farmacéuticas. Tipos de composiciones farmacéuticas que pueden usarse incluyen, pero no están limitados a, comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, disoluciones, disoluciones parenterales, supositorios, suspensiones y otros tipos descritos en esta memoria o evidentes para una persona experta en la técnica por lo descrito en esta memoria descriptiva y el conocimiento general de la técnica.

En realizaciones de la invención, se provee un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más envases llenos con uno o más de los ingredientes de una composición farmacéutica de la invención. Con tal envase (tales envases) pueden estar asociados varios materiales escritos, tales como instrucciones de uso o una nota de la forma exigida por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, nota que refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, el uso o la venta para la administración humana o veterinaria.

Formulaciones muy específicas adecuadas para los compuestos de la invención se han descrito en las solicitudes de patente WO 03/068266 y WO 04/062692.

Los compuestos específicos arriba descritos tienen el propósito de ilustrar adicionalmente la invención con mayor detalle, y por lo tanto no se considera que restrinjan el alcance de la invención de cualquier modo.

Lesión cerebral traumática: muerte neuronal retardada

Métodos

Dispositivo para producir contusión. El dispositivo para producir contusión consiste de un tubo de acero inoxidable, de 40 cm de longitud, perforado en intervalos de 1 cm para evitar la compresión del aire en el tubo. Ratas Wistar, 230-270 g, se anestesiaron con hidrato de cloral, 400 mg/kg i.p., se realizó una craneotomía en el hemisferio derecho, se colocó el dispositivo que guía una pesa, la que cae sobre la plataforma apoyada sobre la superficie de la duramadre encefálica, perpendicularmente a la superficie del cráneo, y se seleccionó una fuerza de 380 g x cm producida por una pesa de 20 g para producir la contusión cerebral. Se permitió una depresión cerebral máxima de 2,5 mm para evitar la punción mecánica de la duramadre. El centro de la plataforma se colocó estereotáxicamente en una posición de 1,5 mm posterior y 2,5 mm lateral de la bregma. 3 días después del daño cerebral, las ratas se sometieron a una fijación por perfusión con una solución que contiene 4% de paraformaldehído en tampón de fosfato.

Inyecciones intracerebroventriculares (i.c.v.). Los compuestos se administraron intracerebroventricularmente (i.c.v.) mediante una jeringa de Hamilton en un volumen de 5-15 μ l. Las inyecciones se administraron durante 5 min, 15 min-8 horas después del trauma, usando las siguientes coordenadas estereotáxicas en relación con el bregma: AP = -0,5 mm, L = -2 mm y V = -5,5 (Swanson, L.W. (1992) Brain Maps: Structure of the Rat Brain, Elsevier, Amsterdam).

Inyecciones intravenosas: los compuestos fueron administrados i.v. usando una jeringa de 1 ml unida a una aguja de calibre 26. Después de una pequeña incisión en la piel la aguja se insertó en la vena femoral izquierda. Los compuestos se administraron en una volumen de 1 ml/kg de peso corporal durante 30 seg.

5 *Análisis morfológico en el hipocampo.* Tres días después de la lesión traumática, el daño en el subcampo CA3 del hipocampo se determinó estereológicamente en 5 niveles rostrocaudales diferentes que se extienden de 10,21 a 11,21 mm (Swanson, L.W. (1992) Brain Maps: Structure of the Rat Brain, Elsevier, Amsterdam) y a través de su eje medio lateral. Para evaluar cuantitativamente la pérdida neuronal en el hipocampo, se utilizó la técnica con disector estereológico (Cruz-Orive, L.M. & Weibel, E.R. (1990) Am. J. Physiol. 258, L148-156) para estimular la densidad numérica (Nv) de neuronas piramidales. Para el muestreo se utilizó un marco de conteo sin inclinación (0,05 mm x 10 0,05 mm; altura del disector 0,01 mm) y un objetivo de gran altura (x40). Las neuronas normales se identificaron por la presencia de núcleos típicos con nucleoplasma transparente y nucleolos nítidos rodeados por citoplasma que contiene sustancia de Nissl. Como límite entre los subcampos CA2 y CA3 se consideró el punto donde la disposición más suelta de grandes células piramidales se transforma en células piramidales densamente empaquetadas del subcampo 15 CA3. Una línea arbitraria que conecta los extremos laterales de las capas con células granuladas dentadas se consideró como unión entre los subcampos CA3 y CA4.

Los compuestos de la invención son útiles en la profilaxis y el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como, por ejemplo, lesión cerebral traumática, encefalomielitis aguda diseminada, lesión cerebral relacionada con epilepsia, lesión de la médula espinal, meningitis y meningoencefalitis bacteriana o viral, enfermedades priónicas, envenenamientos con compuestos neurotóxicos, lesión cerebral inducida por radiación y para la profilaxis de ictus isquémico.

La dosificación administrada convenientemente es de 0,001-1000 mg/kg, preferentemente 0,1-100 mg/kg de peso 25 corporal del paciente.

Resultados de los ensayos farmacológicos

En el modelo de lesión cerebral traumática descrito precedentemente, los compuestos de Fórmula 6 y 7 causaron 30 efectos neuroprotectores dependientes de la dosis. Estos efectos aún eran evidentes cuando los compuestos de Fórmula 6 y 7 se administraban intracerebroventricularmente hasta 8 horas después del trauma.

Respuesta según la dosis del efecto neuroprotector de los compuestos de ensayo

35 Se midió la respuesta según la dosis del efecto neuroprotector de los compuestos de Fórmula 6 y 7 cuando se administraban i.c.v. 15 minutos después del trauma a ratas Wistar adultas. Se determinaron las densidades neuronales en el subcampo CA3 del hipocampo según lo descrito en los métodos. Se midieron las densidades de neuronas CA3 ± desviación estándar (= SED) en 6 niveles estereotácticos en el lado izquierdo no traumatizado de ratas tratadas con vehículo, el lado derecho traumatizado de ratas tratadas con vehículo y en ratas tratadas con compuestos de Fórmulas 40 6 y 7, y los resultados se indican en la Tabla 1 siguiente. En todas las Tablas siguientes, los números ("n") indican el número de ratas por grupo, si es aplicable.

TABLA 1

Densidades neuronales en el hipocampo CA3, células x 10³/mm³

45

Nivel estereo-táctico	Lado izquierdo Vehículo (n = 8)	Lado derecho Vehículo (n = 8)	Compuesto Fórmula (6) (n = 8)	Compuesto Fórmula (7) (n = 8)
10,21	148,57 ± 2,23	90,29 ± 5,54	112,5 ± 11,40	107,25 ± 15,19
10,41	154,29 ± 3,73	84,86 ± 7,29	103,75 ± 11,80	100,25 ± 14,71
10,61	158,86 ± 3,44	77,71 ± 5,82	101,75 ± 14,80	93,50 ± 16,96
10,81	155,71 ± 4,07	76,57 ± 13,45	98,50 ± 10,68	93,50 ± 12,36
11,01	150,86 ± 1,95	85,71 ± 10,98	96,75 ± 13,98	101,50 ± 18,81
11,21	148,29 ± 1,38	92,86 ± 8,71	101,75 ± 15,17	107,75 ± 16,51

65

ES 2 313 279 T3

La inyección de vehículo en el ventrículo cerebral derecho de ratas sometidas a un trauma en la cabeza dio como resultado la disminución de las densidades neuronales en el hipocampo CA3 de hasta 48% con respecto a los valores de control, mientras que la inyección de 10 μg de cualquiera de los compuestos de Fórmula 6 o de Fórmula 7 evitó parcialmente la pérdida neuronal en el hipocampo. El análisis de varianza ("ANOVA") reveló que el tratamiento con ambas sustancias de ensayo tuvo un efecto protector significativo contra la pérdida neuronal en el hipocampo CA3.

Actividad después de la administración intravenosa (i.v.)

La inyección de vehículo dio como resultado la disminución de las densidades neuronales en el hipocampo CA3 de hasta 53% con respecto a los valores de control, mientras que la inyección de 30 o 300 mg/kg de la sustancia de ensayo de Fórmula (7) evitó parcialmente la pérdida neuronal en el hipocampo, siendo la dosis de 300 mg/kg la más efectiva. El análisis de varianza ("ANOVA") reveló que el tratamiento con ambas dosis ensayadas de la sustancia de ensayo tuvo un efecto protector significativo contra la pérdida neuronal en el hipocampo CA3 ($P < 0,001$; $n = 8$ por grupo). ANOVA también reveló que la dosis de 300 mg/kg confirió una neuroprotección significativamente mejor que la dosis de 30 mg/kg.

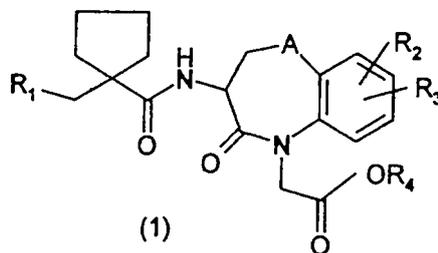
TABLA 2

Densidades neuronales en el hipocampo CA3, (células $\times 10^3/\text{mm}^3$), administración i.v.

Nivel estereo-táctico	Lado izquierdo Vehículo (n = 8)	Lado derecho Vehículo (n = 8)	Compuesto Fórmula (7) 300 mg/kg (n = 8)	Compuesto Fórmula (7) 30 mg/kg (n = 8)
10,21	150,50 \pm 1,41	97,50 \pm 7,39	126,50 \pm 5,53	107,50 \pm 6,99
10,41	154,25 \pm 1,67	90,25 \pm 5,60	117,75 \pm 4,95	102,25 \pm 7,89
10,61	157,25 \pm 2,38	84,75 \pm 7,09	110,00 \pm 7,01	100,75 \pm 9,91
10,81	154,00 \pm 1,85	88,00 \pm 7,17	106,75 \pm 7,48	101,75 \pm 9,65
11,01	149,00 \pm 1,07	94,00 \pm 5,45	116,50 \pm 9,06	111,25 \pm 7,55
11,21	146,00 \pm 1,51	99,75 \pm 8,24	125,25 \pm 5,01	117,75 \pm 10,11

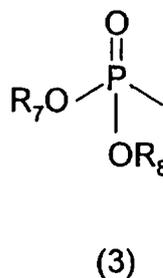
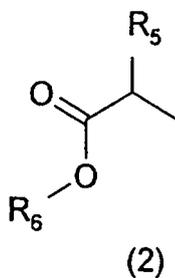
REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula general (1)



donde

R₁ representa un grupo de fórmula (2) o (3):



A representa CH₂, O ó S,

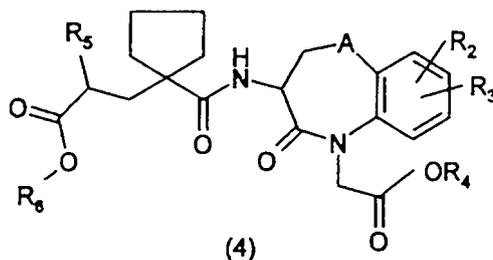
R₂ y R₃ representan independientemente hidrógeno o halógeno,

R₄ y R₆ representan independientemente hidrógeno o un grupo que forma un éster carboxílico biolábil;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) que puede estar sustituido por alcoxi(C₁-C₆), fenil-alquilo(C₁-C₆) y feniloxi-alquilo(C₁-C₆) donde el grupo fenilo puede estar sustituido con alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) o halógeno, y naftil-alquilo(C₁-C₆),

R₇ y R₈ representan independientemente hidrógeno o un grupo que forma un éster de ácido fosfónico biolábil, todos los estereoisómeros, así como sales farmacológicamente aceptables de los mismos, para la preparación de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y el tratamiento de afecciones seleccionadas del grupo que consiste en lesión cerebral traumática, encefalomiелitis aguda diseminada, lesión cerebral relacionada con epilepsia, lesión de la médula espinal, meningitis y meningocelalitis bacteriana o viral, enfermedades priónicas, envenenamientos con compuestos neurotóxicos, lesión cerebral inducida por radiación y para la profilaxis de íctus isquémico, con la condición de que tales composiciones farmacéuticas no contengan un antagonista del receptor de aldosterona.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dichas composiciones farmacéuticas contienen al menos un compuesto de fórmula general (4)

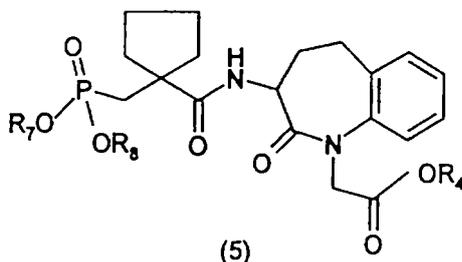


donde los símbolos tienen los significados dados en la reivindicación 1, todos los estereoisómeros, así como las sales farmacológicamente aceptables del mismo.

ES 2 313 279 T3

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dichas composiciones farmacéuticas contienen al menos un compuesto de fórmula general (5)

5

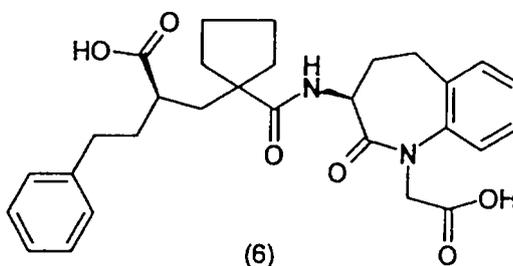


10

15 donde los símbolos tienen los significados dados en la reivindicación 1, todos los estereoisómeros, así como las sales farmacológicamente aceptables del mismo.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho compuesto es ácido (2R)-2-{{1-({(3S)-1-(carboximetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-3-il}amino}carbonil)ciclopentil}metil}-4-fenilbutanóico que tiene la fórmula (6):

20



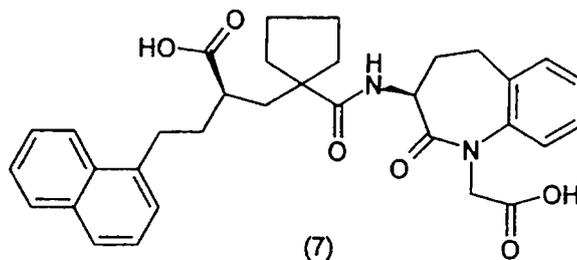
25

30

así como sales farmacológicamente aceptables del mismo.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho compuesto es ácido (2R)-2-{{1-({(3S)-1-(carboximetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-3-il}amino}carbonil)ciclopentil}metil}-4-(1-naftil)butanóico que tiene la fórmula (7):

35



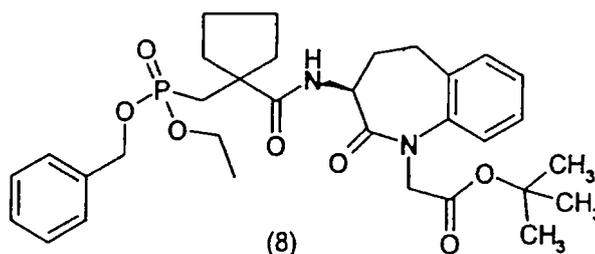
40

45

así como sales farmacológicamente aceptables del mismo.

6. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho compuesto es acetato de terc-butil-((3S)-3-{{1-({(benciloxi)(etoxi)fosforil}metil)ciclopentil}carbonil}amino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-1-ilo) que tiene la fórmula (8):

55



60

65

así como sales farmacológicamente aceptables del mismo.

ES 2 313 279 T3

7. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado** porque la sal farmacológicamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en la sal de litio, la sal de calcio, la sal de magnesio y la sal de cinc, y porque la sal farmacológicamente aceptable es preferentemente la sal de calcio.

5 8. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado** porque dicho tratamiento es para lesión cerebral traumática o lesión de la médula espinal.

10 9. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado** porque dicho tratamiento es para encefalomiелitis aguda diseminada, lesión cerebral relacionada con epilepsia, meningitis y meningoencefalitis bacteriana o viral, enfermedades priónicas, envenenamientos con compuestos neurotóxicos y lesión cerebral inducida por radiación.

15 10. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado** porque dicha profilaxis es para ictus isquémico.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65