

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 669**

21 Número de solicitud: 201631190

51 Int. Cl.:

**A61K 31/56** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**13.09.2016**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**16.04.2018**

56 Se remite a la solicitud internacional:

**PCT/ES2017/070607**

71 Solicitantes:

**SERVICIO ANDALUZ DE SALUD (88.0%)  
Avda. de la Constitucion, 18  
41071 Sevilla ES y  
UNIVERSIDAD DE ALMERÍA (12.0%)**

72 Inventor/es:

**HUETE ALLUT, Antonio;  
FERNÁNDEZ GINÉS, Francisco Dámaso;  
SIERRA GARCÍA, Francisco;  
GARCÍA MUÑOZ, Sergio;  
RODRÍGUEZ GARCÍA, Ignacio Manuel;  
EXÓSITO LÓPEZ, Juan Miguel y  
PEULA PORTALES, María José**

74 Agente/Representante:

**FUSTER, Gustavo**

54 Título: **Dispositivo inyectable precargado para el tratamiento de edema cerebral**

57 Resumen:

Dispositivo inyectable precargado para el tratamiento de edema cerebral en el mal agudo de montaña. Los autores de la presente invención han desarrollado un dispositivo inyectable precargado que comprende o consiste en la composición de la invención, la forma farmacéutica inyectable, la preparación combinada, o el dispositivo inyectable precargado para el tratamiento de edema cerebral en el mal agudo de montaña. Las propiedades de este dispositivo lo hacen útil para la administración en condiciones ambientales extremas y cuando se requiere un tratamiento con urgencia.

DESCRIPCIÓN

**Dispositivo inyectable precargado para el tratamiento de edema cerebral**

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención se encuentra dentro del campo de la medicina y la farmacia, y se refiere al uso de una composición que comprende un corticoide, un agente supresor del ácido gástrico, y al menos una Vitamina del grupo B, preferiblemente contenida en un dispositivo inyectable precargado, para el tratamiento de edema cerebral, preferiblemente debido a mal agudo de montaña.

**10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

El mal agudo de montaña (MAM), llamado coloquialmente mal de altura, mal de páramo, soroche, apunamiento o puna, es la falta de adaptación del organismo a la hipoxia (falta de oxígeno) de la altitud. La gravedad del trastorno está en relación directa con la velocidad de ascenso y la altitud alcanzada. De manera inversa estos síntomas normalmente desaparecen al descender a cotas más bajas. Ocurre normalmente a partir de los 2.400 metros de altitud, hasta la denominada «zona de la muerte» a los 8.000 metros de altitud.

Suele aparecer a partir de exposición a la hipoxia y es más frecuente en menores de cincuenta años y en sujetos que residen habitualmente a menos de 900 metros de altitud.

La principal causa de esta aflicción es la hipoxia (falta de oxígeno en el organismo). La presión atmosférica disminuye con la altura, lo que afecta a la biodisponibilidad del oxígeno, ya que los alvéolos pulmonares no son capaces de transportar la misma cantidad de oxígeno a la sangre que ante una situación de mayor presión. Aunque se sabe que la hipoxia es la causante del MAM, el mecanismo exacto por el que ésta lo provoca todavía es desconocido.

La cantidad de oxígeno disponible para sostener la atención mental y psicológica disminuye conforme la altitud. La disponibilidad de oxígeno y nitrógeno, así como su densidad, van disminuyendo conforme aumenta la altitud. Así mismo, la deshidratación debido a una pérdida acelerada de agua en forma de vapor debido a la altitud puede contribuir a los síntomas del mal

de altura. La rapidez con la que se asciende, la altura inicial, la actividad física, así como la susceptibilidad individual son factores que contribuyen a este malestar. El mal de altura se puede llegar prevenir ascendiendo de manera lenta. En la mayoría de los casos, los síntomas son temporales y usualmente se reducen conforme la aclimatación a la altura ocurre. Sin embargo, en casos extremos, el mal de la altura puede ser fatal.

Los síntomas también dependerán de la velocidad de ascenso y del esfuerzo que se haga, y pueden ser desde leves hasta potencialmente mortales y pueden afectar el sistema nervioso, los pulmones, los músculos y el corazón.

Los síntomas del mal agudo de montaña de leve a moderado pueden ser: dificultad para dormir, mareo o sensación de vértigo, fatiga, dolor de cabeza, inapetencia, náuseas o vómitos, frecuencia cardíaca rápida, y dificultad respiratoria con esfuerzo.

Los síntomas en los casos más grave incluyen: cianosis, rigidez o congestión pectoral, confusión, tos, expectoración de sangre, disminución del estado de conciencia o aislamiento de la interacción social, tez pálida o grisácea, incapacidad para caminar en línea recta o incapacidad absoluta para caminar, y dificultad respiratoria en reposo.

El diagnóstico temprano es importante, ya que el mal agudo de montaña es más fácil de tratar en las etapas iniciales. El principal tratamiento para todas las formas del mal de montaña es bajar o descender a una altitud menor tan rápido y seguro como sea posible, no se debe seguir ascendiendo si se presentan síntomas. Uno de los tratamientos de primera línea es administrar una aportación extra de oxígeno. Para el tratamiento de los síntomas leves y el edema pulmonar se suele administrar el diurético acetazolamida (*Diamox*). Si el individuo presenta edema pulmonar, el tratamiento puede incluir: oxígeno, un antihipertensivo (nifedipino), inhaladores beta-agonistas, inhibidor de fosfodiesterasa (sildenafil), y dexametasona (*Decadrón*) para ayudar a reducir el edema cerebral. Así mismo, las cámaras hiperbáricas portátiles permiten a los montañeros simular condiciones a altitudes más bajas sin moverse realmente del lugar en la montaña. Estos dispositivos son muy útiles en caso de que el mal tiempo u otros factores imposibiliten el descenso de la montaña.

Aún así, pueden presentarse complicaciones tales como coma, edema pulmonar, edema cerebral, lo cual puede llevar a que se presenten convulsiones, alteraciones mentales o daño

permanente en el sistema nervioso, incluso la muerte. Las personas con mal de montaña grave pueden necesitar hospitalización, y resulta necesaria la elaboración de composiciones para un tratamiento adecuado de administración inmediata en casos de emergencia, y que sean estables a largo plazo y en condiciones ambientales extremas.

## 5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Un **primer aspecto** de la invención se refiere a una composición, en adelante composición de la invención, que comprende uno o más corticoides, uno o más agentes supresores del ácido gástrico, y al menos una Vitamina del grupo B o cualquiera de sus sales ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización preferida la composición de la invención consiste en un corticoide, un agente supresor del ácido gástrico, y al menos una Vitamina del grupo B o cualquiera de sus sales ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos, o cualquiera de sus combinaciones.

En una realización preferida, el corticoide se selecciona de la lista que consiste en Betametasona, Dexametasona, Metilprednisolona, Parametasona, Prednisolona, Prednisona, Triamcinolona, Hidrocortisona, Deflazacort, Fludrocortisona, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún más preferida, el corticoide es Dexametasona. Más preferiblemente, la Dexametasona se encuentra en una concentración de entre 0.5 y 100 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Aún más preferiblemente, la Dexametasona se encuentra en una concentración de 40 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el agente supresor del ácido gástrico se selecciona de la lista que consiste en Misoprostol, Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol, Dexlansoprazol, Ranitidina, Cimetidina, Famotidina, Nizatidina, Roxatidina, Acexamato de zinc y Guaiazulene o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún más preferida, el agente supresor del ácido gástrico es Ranitidina. Más preferiblemente, la Ranitidina se encuentra en una concentración de entre 5 y 100 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Aún más preferiblemente, la Ranitidina se encuentra en una concentración de 50 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).

En otra realización preferida, la Vitamina del grupo B se selecciona de la lista que consiste en Tiamina, Piridoxina Hidrocloruro, y Cianocobalamina o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún más preferida, la Tiamina (Vitamina B1) se encuentra en una concentración de entre 10 y 250 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la Tiamina (Vitamina B1) se encuentra en una concentración de 100 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). En otra realización aún más preferida, la Piridoxina Hidrocloruro (Vitamina B6) se encuentra en una concentración de entre 30 y 500 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la Piridoxina Hidrocloruro (Vitamina B6) se encuentra en una concentración de 300 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). En otra realización aún más preferida, la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de entre 0,5 y 5 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Preferiblemente, la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de entre 1 y 2 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de 2 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de 1 miligramo por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).

Preferiblemente, la composición comprende como únicos principios activos un corticoide, un agente supresor del ácido gástrico, y Vitaminas del grupo B, aunque puede comprender excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, la composición es una composición farmacéutica.

En otra realización preferida, la composición está contenida en un envase opaco.

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, la composición además comprende otro principio activo. En una realización aún más preferida, el otro principio activo se selecciona de la lista que consiste en antiácidos, antiflatulentos, antinauseosos, procinéticos, diuréticos, analgésicos, antimigrañosos, anestésicos locales, antiepilépticos, y vitaminas antioxidantes o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida, la composición además comprende excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización más preferida, los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de la lista que consiste en: Hidróxido de sodio 1M (E-524), Cloruro de sodio, Citrato de sodio (E-331i), Creatinina, Edetato de disodio, Glicerol (E-422), Hihidrogenofosfato de sodio dihidrato, Hidrogenocarbonato de sodio, Fenol, Metabisulfito de sodio y agua para inyección, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún más preferida, la composición comprende excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización más preferida la composición de la invención comprende excipientes farmacéuticamente estables en condiciones ambientales extremas de presión y temperatura. En una realización aún más preferida, los excipientes son farmacéuticamente estables a la presión atmosférica de entre 2000 y 100000 metros de altura. En otra realización aún más preferida, los excipientes son farmacéuticamente estables a una temperatura ambiente de entre -50 y 50°C (grados centígrados).

Un **segundo aspecto** de la invención se refiere a una forma farmacéutica inyectable, de ahora en adelante forma farmacéutica inyectable de la invención, que comprende la composición de la invención. En una realización preferida, la forma farmacéutica inyectable de la invención se selecciona de entre una solución, una suspensión, o una emulsión estéril.

En una realización preferida de este segundo aspecto de la invención, la forma de administración se selecciona de entre intramuscular (IM), intravenoso (IV), o subcutáneo (SC). En una realización más preferida, la forma de administración es intramuscular (IM).

Un **tercer aspecto** de la invención se refiere a una preparación combinada, en adelante preparación combinada de la invención, que comprende:

- a) Un componente A: uno o más corticoides tal como se describe en el primer aspecto de la invención.
- b) Un componente B: uno o más agentes supresores del ácido gástrico tal como se describe en el primer aspecto de la invención.

- c) Un componente C: al menos una vitamina del grupo B tal como se describe en el primer aspecto de la invención

o cualquiera de sus sales ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos, o cualquiera de sus combinaciones.

- 5 En una realización preferida, se refiere a la preparación combinada de la invención que consiste en:

- a) Un componente A: uno o más corticoides tal como se describe en el primer aspecto de la invención.

- 10 b) Un componente B: uno o más agentes supresores del ácido gástrico tal como se describe en el primer aspecto de la invención.

- c) Un componente C: al menos una vitamina del grupo B tal como se describe en el primer aspecto de la invención

o cualquiera de sus sales ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos, o cualquiera de sus combinaciones.

- 15 En otra realización preferida, el corticoide se selecciona de la lista que consiste en Betametasona, Dexametasona, Metilprednisolona, Parametasona, Prednisolona, Prednisona, Triamcinolona, Hidrocortisona, Deflazacort, Fludrocortisona, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún más preferida, el corticoide es Dexametasona. Más preferiblemente, la Dexametasona se encuentra en una concentración de entre 0.5 y 100 miligramos por cada 15
- 20 ml del volumen total del preparado (p/v). Aún más preferiblemente, la Dexametasona se encuentra en una concentración de 40 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).

- En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el agente supresor del ácido gástrico se selecciona de la lista que consiste en Misoprostol, Omeprazol, Pantoprazol,
- 25 Lansoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol, Dexlansoprazol, Ranitidina, Cimetidina, Famotidina, Nizatidina, Roxatidina, Acexamato de zinc y Guaiazulene o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún más preferida, el agente supresor del ácido gástrico es Ranitidina. Más preferiblemente, la Ranitidina se encuentra en una concentración de entre 5 y 100 miligramos

por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Aún más preferiblemente, la Ranitidina se encuentra en una concentración de 50 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).

- En otra realización preferida, la Vitamina del grupo B se selecciona de la lista que consiste en
- 5 Tiamina, Piridoxina Hidrocloruro, y Cianocobalamina o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún más preferida, la Tiamina (Vitamina B1) se encuentra en una concentración de entre 10 y 250 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la Tiamina (Vitamina B1) se encuentra en una concentración de 100 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).
- 10 En otra realización aún más preferida, la Piridoxina Hidrocloruro (Vitamina B6) se encuentra en una concentración de entre 30 y 500 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la Piridoxina Hidrocloruro (Vitamina B6) se encuentra en una concentración de 300 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). En otra realización aún más preferida, la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una
- 15 concentración de entre 0,5 y 5 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Preferiblemente, la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de entre 1 y 2 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de 2 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la
- 20 Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de 1 miligramo por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la preparación combinada además comprende otro principio activo que se selecciona de la lista que consiste en antiácidos, antiflatulentos, antinauseosos, procinéticos, diuréticos, analgésicos, antimigrañosos,

25 anestésicos locales, antiepilépticos, y vitaminas antioxidantes o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida, la preparación combinada además comprende excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Un **cuarto aspecto** de la invención se refiere a un dispositivo inyectable precargado que comprende la composición, la forma farmacéutica inyectable o la preparación combinada de la invención o cualquiera de sus combinaciones.

5 En una realización preferida de este aspecto de la invención, la forma de administración se selecciona de entre intramuscular (IM), intravenosa (IV), o subcutánea (SC). En una realización más preferida, la forma de administración es intramuscular (IM).

10 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el dispositivo inyectable precargado comprende un cuerpo de plástico, un cartucho, una aguja, un émbolo, y un mecanismo de liberación controlada o cualquiera de sus combinaciones. En una realización más preferida, el cuerpo de plástico es flexible. En otra realización más preferida, el cuerpo de plástico es de polietileno. En otra realización más preferida, la aguja se cubre por una tapa protectora. En otra realización más preferida, el mecanismo de liberación controlada se activa por un botón dosificador.

15 Un **quinto aspecto** de la invención se refiere al uso de la composición, la forma farmacéutica inyectable, la preparación combinada o el dispositivo inyectable precargado de la invención en la elaboración de un medicamento para la prevención, mejora, alivio y/o tratamiento del edema cerebral. Alternativamente el presente aspecto de la invención se refiere a la composición, la forma farmacéutica inyectable, la preparación combinada o el dispositivo inyectable precargado de la invención para su uso en la prevención, mejora, alivio y/o tratamiento del edema cerebral.

20 En una realización preferida el edema cerebral está producido por hipoxia, traumatismo, hipertensión, isquemia, de manera espontánea en individuos genéticamente predispuestos o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida el edema cerebral está producido por hipoxia. En una realización aún más preferida, la hipoxia es debida a la exposición a grandes alturas.

25 En otra realización preferida el edema cerebral es debido al mal agudo de montaña.

En otra realización preferida la administración se realiza por vía intramuscular (IM), intravenosa (IV), o subcutánea (SC). En una realización más preferida, la administración se realiza por vía intramuscular (IM).

En otra realización preferida la administración se realiza a una única dosis o dosis de emergencia. En una realización más preferida, la administración se realiza cuando el paciente presenta sintomatología clínica.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

5 **Figura 1.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del patrón de Ranitidina.

**Figura 2.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del patrón de Dexametasona.

**Figura 3.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del patrón de Tiamina. Se indican las señales correspondientes a los excipientes fenol y glicerol.

10 **Figura 4.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del patrón de Piridoxina. Se indican las señales correspondientes al excipiente fenol.

**Figura 5.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del patrón de Cianocobalamina.

**Figura 6.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla de la invención a tiempo inicial.

15 **Figura 7.** Comparación de señales de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos patrón individuales con la mezcla de la invención a tiempo inicial. Puede apreciarse la conservación de las señales de los compuestos iniciales.

**Figura 8.** Ampliación de una región del espectro  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos patrón individuales con la mezcla de la invención a tiempo inicial.

20 **Figura 9.** Comparación de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla a tiempo inicial y tras 28 días a temperatura de congelación. Puede comprobarse la preservación de las señales de la mezcla inicial.

**Figura 10.** Comparación de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla a tiempo inicial y tras 28 días a temperatura de refrigeración. Puede comprobarse la preservación de las señales de la mezcla inicial.

25

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los autores de la presente invención han desarrollado una composición, preferiblemente contenida en un dispositivo inyectable precargado, que posee gran estabilidad bajo condiciones ambientales extremas de elevada altitud, para el tratamiento del edema cerebral en el mal  
5 agudo de montaña.

Las característica sintomatológica del MAM son los síntomas y signos de una encefalopatía, incluyendo marcha atáxica, lasitud severa, y el deterioro progresivo de la función mental, trastornos del habla y la conciencia (irritabilidad, confusión, somnolencia, estupor, y coma entre  
10 otros). El arsenal terapéutico disponible en la actualidad comprende una serie de agentes para el tratamiento sintomático de administración por vía oral. Esta vía de administración es la de elección en condiciones normales, pero presenta una serie de dificultades en el caso de condiciones de elevada altitud, entre las que se destaca desde una mala tolerancia al comprimido por la dificultad en la deglución, hasta el tiempo que tarda en absorberse y presentar un efecto sistémico. Aunque alguno de los agentes descritos están disponibles para  
15 administración intramuscular, se presenta un nuevo inconveniente, ya que el paciente tendría que reconstituir el vial y auto-administrárselo, teniendo en cuenta las condiciones ambientales extremas, las cuales pueden afectar a la estabilidad fisicoquímica del preparado, junto con el estado patológico del paciente.

La presente invención aporta soluciones a los problemas técnicos descritos y en su conjunto los  
20 datos aportados sugieren que las sustancias activas contenidas en el dispositivo inyectable, son estructuralmente estables a condiciones climatológicas extremas durante al menos 28 días, tiempo necesario para cualquier expedición planeada. Así mismo se mejora la biodisponibilidad de las sustancias activas, reduciendo el tiempo de absorción a nivel sistémico y por lo tanto acelerando el efecto terapeutico. Así la presente invención presenta mayor facilidad de  
25 administración, vía intramuscular, aunando en un solo dispositivo todas las sustancias activas necesarias para el manejo inmediato de los estados agudo de la enfermedad.

*COMPOSICIÓN DE LA INVENCIÓN*

Por tanto, un **primer aspecto** de la invención se refiere a una composición, en adelante composición de la invención, que comprende uno o más corticoides, uno o más agentes supresores del ácido gástrico, y al menos una Vitamina del grupo B o cualquiera de sus sales ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización preferida la composición de la invención consiste en un corticoide, un agente supresor del ácido gástrico, y al menos una Vitamina del grupo B o cualquiera de sus sales ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos, o cualquiera de sus combinaciones.

En una realización preferida, el corticoide se selecciona de la lista que consiste en Betametasona, Dexametasona, Metilprednisolona, Parametasona, Prednisolona, Prednisona, Triamcinolona, Hidrocortisona, Deflazacort, Fludrocortisona, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún más preferida, el corticoide es Dexametasona. Más preferiblemente, la Dexametasona se encuentra en una concentración de entre 0.5 y 100 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Aún más preferiblemente, la Dexametasona se encuentra en una concentración de 40 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el agente supresor del ácido gástrico se selecciona de la lista que consiste en Misoprostol, Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol, Dexlansoprazol, Ranitidina, Cimetidina, Famotidina, Nizatidina, Roxatidina, Acexamato de zinc y Guaiazulene o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún más preferida, el agente supresor del ácido gástrico es Ranitidina. Más preferiblemente, la Ranitidina se encuentra en una concentración de entre 5 y 100 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Aún más preferiblemente, la Ranitidina se encuentra en una concentración de 50 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).

En otra realización preferida, la Vitamina del grupo B se selecciona de la lista que consiste en Tiamina, Piridoxina Hidrocloruro, y Cianocobalamina o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún más preferida, la Tiamina (Vitamina B1) se encuentra en una concentración de entre 10 y 250 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la Tiamina (Vitamina B1) se encuentra en una concentración de 100

miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). En otra realización aún más preferida, la Piridoxina Hidrocloruro (Vitamina B6) se encuentra en una concentración de entre 30 y 500 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la Piridoxina Hidrocloruro (Vitamina B6) se encuentra en una concentración de 300 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). En otra realización aún más preferida, la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de entre 0,5 y 5 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Preferiblemente, la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de entre 1 y 2 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de 2 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de 1 miligramo por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Preferiblemente, la composición comprende como únicos principios activos un corticoide, un agente supresor del ácido gástrico, y Vitaminas del grupo B, aunque puede comprender excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, la composición es una composición farmacéutica.

En otra realización preferida, la composición está contenida en un envase opaco. En una realización más preferida, los envases que contienen la composición en estado líquido se seleccionan de entre jeringas, ampollas o viales, y carpule, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún más preferida, los envases que contienen la composición en estado líquido son de color topacio.

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, la composición además comprende otro principio activo. En una realización aún más preferida, el otro principio activo se selecciona de la lista que consiste en antiácidos, antiflatulentos, antinauseosos, procinéticos, diuréticos, analgésicos, antimigrañosos, anestésicos locales, antiepilépticos, y vitaminas antioxidantes o cualquiera de sus combinaciones.

Más preferiblemente, el diurético de elección es la Acetazolamida. Más preferiblemente, el analgésico se selecciona de entre antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y compuestos derivados del ácido salicílico. Aún más preferiblemente, el AINE es el ibuprofeno. Aún más

preferiblemente, el derivado del ácido salicílico es la aspirina. Más preferiblemente, el antimigrañoso de elección es el Sumatriptán. Más preferiblemente, el antiepiléptico es la Gabapentina.

5 En otra realización preferida, la composición además comprende excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos excipientes pueden seleccionarse de entre los conocidos en el estado del arte.

10 En una realización más preferida, los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de la lista que consiste en: Hidróxido de sodio 1M (E-524), Cloruro de sodio, Citrato de sodio (E-331i), Creatinina, Edetato de disodio, Glicerol (E-422), Hihidrogenofosfato de sodio dihidrato, Hidrogenocarbonato de sodio, Fenol, Metabisulfito de sodio y agua para inyección, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún más preferida, la composición comprende excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables.

15 En otra realización más preferida la composición de la invención comprende excipientes farmacéuticamente estables en condiciones ambientales extremas de presión y temperatura. En una realización aún más preferida, los excipientes son farmacéuticamente estables a la presión atmosférica de entre 2000 y 100000 metros de altura. En otra realización aún más preferida, los excipientes son farmacéuticamente estables a una temperatura ambiente de entre -50 y 50°C (grados centígrados).

20 En cuanto a los excipientes farmacéuticamente estables en condiciones ambientales extremas de presión y temperatura como son definidos en la presente memoria hacen mención a aquellos excipientes conocidos en el estado del arte que proporcionan características físico-químicas que permiten mantener la estabilidad de la composición de la invención a las condiciones de elevada altura. Un ejemplo de excipientes crioprotectores podría ser, aunque sin limitarnos, aquellos que se seleccionan de entre:

- 25
- Crioprotectores de bajos pesos moleculares y permeables; metanol, el propilenglicol, el etilenglicol, el dimetilsulfóxido, el 2,3 butanediol, el glicerol, y otros alcoholes.
  - Crioprotectores de bajos pesos moleculares y no permeables; la galactosa, la glucosa, la sacarosa, la trehalosa y otros carbohidratos o glúcidos.

- Crioprotectores de alto peso molecular y no permeable, entre los que resaltan la polivinilpirrolidona, el alcohol polivinílico, el hialuronidato de sodio y otros polímeros.

El término "principio activo", "fármaco", "sustancia activa", "sustancia farmacéuticamente activa",  
5 "ingrediente activo" ó "ingrediente farmacéuticamente activo" tal como se emplea en la presente  
memoria significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad  
farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o  
prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u  
10 otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en  
la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que  
proporciona la actividad específica o el efecto.

El término "corticosteroide" o "corticoide" tal como se define en la presente memoria se refiere a  
una variedad de hormonas del grupo de los esteroides, producida por la corteza de las  
glándulas suprarrenales, y sus derivados, que están implicados en una variedad de  
15 mecanismos fisiológicos, incluyendo aquellos que regulan la inflamación, el sistema inmunitario,  
el metabolismo de hidratos de carbono, el catabolismo de proteínas, los niveles electrolíticos en  
plasma y, por último, los que caracterizan la respuesta frente al estrés. Estas sustancias pueden  
sintetizarse artificialmente y tienen aplicaciones terapéuticas, utilizándose principalmente debido  
a sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras y a sus efectos sobre el metabolismo.

20 Cuando en la presente memoria se menciona los "agentes supresores del ácido gástrico" se  
refiere a todos aquellos principios activos cuya acción principal se basa en reducir la producción  
del ácido en el jugo gástrico, a través de diversos mecanismos de acción, como por ejemplo los  
agonistas de prostaglandinas, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, o los inhibidores de la bomba  
de protones, y que se utilizan principalmente para el tratamiento de la úlcera péptica y el reflujo  
25 gastroesofágico.

Cuando en la presente memoria se menciona las "Vitaminas del grupo B" se refiere a un  
conjunto de ocho vitaminas hidrosolubles relacionadas con el metabolismo celular y la  
conducción de los impulsos nerviosos, entre las que encontramos: Vitamina B1 (tiamina),  
Vitamina B2 (riboflavina), Vitamina B3 (niacina), Vitamina B5 (ácido pantoténico), Vitamina B6

(piridoxina), Vitamina B8 (biotina, conocida también como vitamina H), Vitamina B9 (ácido fólico), y Vitamina B12 (cianocobalamina).

5 El término “antiácido” tal como se describe en la presente invención, es una sustancia, generalmente una base (medio alcalino), que actúa contra los ácidos generados por las glándulas parietales, alcalinizando el estómago aumentando el pH. Una selección de antiácidos puede ser el bicarbonato sódico ( $\text{NaHCO}_3$ ), el carbonato cálcico ( $\text{CaCO}_3$ ) y el hidróxido de magnesio ( $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ) o de aluminio.

El término “antiflatulento” se refiere a aquellos agentes que actúan sobre la distensión del aparato digestivo ocasionado por una acumulación excesiva de gases.

10 El término “procinético” se refiere a aquellos agentes que se utilizan para mejorar el tránsito intestinal, mejorando la velocidad de vaciado y la función de los esfínteres.

El término “diurético” tal como se usa en la presente memoria hace referencia a aquellos fármacos que provocan una eliminación de agua y electrolitos en el organismo a través de la orina.

15 El término “analgésicos” tal como se usa en la presente memoria hace mención a aquellos fármacos que calman o eliminan el dolor.

El término “antimigrañosos” se refiere al grupo terapéutico administrado en casos de migraña o jaqueca.

20 El término “anestésicos locales” se refiere a aquellos fármacos que disminuyen la sensibilidad en el lugar administración, impidiendo de forma transitoria y perceptible la conducción del impulso eléctrico por las membranas de los nervios y el músculo localizadas.

El grupo terapéutico de los “antiepilépticos”, también llamado anticonvulsivos, se refiere a aquellos fármacos destinados a combatir, prevenir o interrumpir las convulsiones o los ataques epilépticos.

25 El término “vitaminas antioxidantes” se refiere a nutrientes esenciales que actúan como catalizadores de procesos fisiológicos (directa e indirectamente) y que además previenen la oxidación molecular.

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, además de la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

En esta memoria, cuando se hace mención al término “sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos” se refiere a cualquier sal, éster, tautómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables, o cualquier otro compuesto que, en su administración, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal y como los descritos en el presente documento. No obstante, se observará que las sales farmacéuticamente inaceptables también caen dentro del alcance de la invención, ya que éstas pueden ser útiles para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, profármacos y derivados puede ser llevada a cabo mediante métodos conocidos en el estado de la técnica.

El término “solvato”, tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos de los compuestos presentes en la composición de la invención que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

Las composición farmacéutica tal como se menciona en la invención se puede administrar por vía tópica, transdérmica, oral, nasal, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, enteral o parenteral. Ejemplos ilustrativos de administración tópica o transdérmica incluye, aunque no se limita, iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, inyecciones sin agujas mediante presión, parches microeléctricos y cualquier combinación de ellas. Ejemplos ilustrativos de formas farmacéuticas de administración por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas, granulados, soluciones, suspensiones, etc., y pueden contener los excipientes convencionales, tales como aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, humectantes, etc., y pueden ser

preparadas por métodos convencionales. Las composiciones farmacéuticas también pueden ser adaptadas para su administración parenteral, en forma de, por ejemplo, soluciones, suspensiones o productos liofilizados, estériles, en la forma de dosificación apropiada; en este caso, dichas composiciones farmacéuticas incluirán los excipientes adecuados, tales como tampones, tensioactivos, etc. En cualquier caso, los excipientes se elegirán en función de la forma farmacéutica de administración seleccionada. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de fármacos y de su preparación puede encontrarse en el libro “Tratado de Farmacia Galénica”, de C. Faulí i Trillo, 10 Edición, 1993, Luzán 5, S.A. de Ediciones.

10 Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

De acuerdo con la definición de la EMEA, se considera excipiente cualquier componente en la composición distinto de un principio activo. Un ejemplo de excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables podría ser, aunque sin limitarnos, aquellos que se seleccionan de la lista que consiste en: metanol, el propilenglicol, el etilenglicol, el dimetilsulfóxido, el 2,3 butanediol, el glicerol, y otros alcoholes, la galactosa, la glucosa, la sacarosa, la trehalosa y otros carbohidratos o glúcidos, la polivinilpirrolidona, el alcohol polivinílico, el hialuronidato de sodio y otros polímeros, o cualquiera de sus combinaciones.

## 20 *FORMA FARMACÉUTICA INYECTABLE DE LA INVENCIÓN*

Un **segundo aspecto** de la invención se refiere a una forma farmacéutica inyectable, de ahora en adelante forma farmacéutica inyectable de la invención, que comprende la composición de la invención. En una realización preferida, la forma farmacéutica inyectable de la invención se selecciona de entre una solución, una suspensión, o una emulsión estéril.

25 En una realización preferida de este segundo aspecto de la invención, la forma de administración de la forma farmacéutica inyectable de la invención se selecciona de entre intramuscular (IM), intravenosa (IV), o subcutánea (SC). En una realización más preferida, la forma de administración es intramuscular (IM).

En otra realización preferida la forma farmacéutica inyectable de la invención comprende excipientes farmacéuticamente estables. Ejemplos de excipientes que se pueden utilizar en la forma farmacéutica inyectable de la invención incluyen, aunque sin limitarnos: conservantes antimicrobianos, tales como metilparabeno, propilparabeno; antioxidantes, tales como metabisulfito de sodio, galato de propilo; agentes estabilizantes y de suspensión, tales como celulosas modificadas solubles o hinchables, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio (Aquasorb, Blanose, Nymcel); agentes de tonicidad, tales como cloruro de sodio; o solubilizantes, tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Estos excipientes deben encontrarse en los límites de la definición de la invención.

10 En esta memoria se entiende por "forma farmacéutica" la mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.

En otra realización preferida de la presente invención, la forma farmacéutica que comprende la composición de la invención es inyectable. Más preferiblemente, la forma farmacéutica inyectable de la invención se selecciona de entre solución, suspensión, o emulsión estéril. Otras formas farmacéuticas pueden ser, aunque sin limitarnos, sistemas coloidales, dentro de los cuales se incluyen nanoemulsiones, nanocápsulas y nanopartículas poliméricas entre otros. Las composiciones para administración inyectable o parenteral pueden ser preparadas por los métodos convencionales de Farmacia Galénica, como mezcla y dispersión.

20 El término "solución" o "disolución" se define como una mezcla homogénea formada por un disolvente y por uno o varios solutos.

El término "suspensión" se refiere a una mezcla heterogénea formada por un sólido o por pequeñas partículas no solubles (fase dispersa) que se dispersan en un medio líquido (fase dispersante o dispersora).

25 El término "emulsión" se refiere a una mezcla de dos líquidos inmiscibles de manera más o menos homogénea.

El término "inyección intramuscular" es una forma de administración rápida en la que el medicamento se inyecta dentro del músculo.

El término “inyección intravenosa” es una forma de administración aún más rápida que la intramuscular en la que el medicamento se inyecta dentro del sistema venoso, por lo que los principios activos alcanzan inmediatamente la circulación sistémica del paciente.

5 El término “inyección subcutánea” es una forma de administración en la que el medicamento se inyecta dentro del tejido subcutáneo.

*PREPARACIÓN COMBINADA DE LA INVENCION*

Un **tercer aspecto** de la invención se refiere a una preparación combinada, en adelante preparación combinada de la invención, que comprende:

- 10 a) Un componente A: uno o más corticoides tal como se describe en el primer aspecto de la invención.
- b) Un componente B: uno o más agentes supresores del ácido gástrico tal como se describe en el primer aspecto de la invención.
- c) Un componente C: al menos una vitamina del grupo B tal como se describe en el primer aspecto de la invención
- 15 o cualquiera de sus sales ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos, o cualquiera de sus combinaciones.

En una realización preferida, se refiere a la preparación combinada de la invención que consiste en:

- 20 a) Un componente A: uno o más corticoides tal como se describe en el primer aspecto de la invención.
- b) Un componente B: uno o más agentes supresores del ácido gástrico tal como se describe en el primer aspecto de la invención.
- c) Un componente C: al menos una vitamina del grupo B tal como se describe en el primer aspecto de la invención

o cualquiera de sus sales ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida, el corticoide se selecciona de la lista que consiste en Betametasona, Dexametasona, Metilprednisolona, Parametasona, Prednisolona, Prednisona,

5 Triamcinolona, Hidrocortisona, Deflazacort, Fludrocortisona, o cualquiera de sus combinaciones.

En una realización aún más preferida, el corticoide es Dexametasona. Más preferiblemente, la Dexametasona se encuentra en una concentración de entre 0.5 y 100 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Aún más preferiblemente, la Dexametasona se encuentra en una concentración de 40 miligramos por cada 15 ml del volumen total del

10 preparado (p/v).

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el agente supresor del ácido gástrico se selecciona de la lista que consiste en Misoprostol, Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol, Dexlansoprazol, Ranitidina, Cimetidina, Famotidina, Nizatidina, Roxatidina, Acexamato de zinc y Guaiazulene o cualquiera de sus combinaciones.

15 En una realización aún más preferida, el agente supresor del ácido gástrico es Ranitidina. Más preferiblemente, la Ranitidina se encuentra en una concentración de entre 5 y 100 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Aún más preferiblemente, la Ranitidina se encuentra en una concentración de 50 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).

20 En otra realización preferida, la Vitamina del grupo B se selecciona de la lista que consiste en Tiamina, Piridoxina Hidrocloruro, y Cianocobalamina o cualquiera de sus combinaciones.

En una realización aún más preferida, la Tiamina (Vitamina B1) se encuentra en una concentración de entre 10 y 250 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la Tiamina (Vitamina B1) se encuentra en una concentración de 100

25 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).

En otra realización aún más preferida, la Piridoxina Hidrocloruro (Vitamina B6) se encuentra en una concentración de entre 30 y 500 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la Piridoxina Hidrocloruro (Vitamina B6) se encuentra en una concentración de 300 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).

30 En otra realización aún más preferida, la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una

concentración de entre 0,5 y 5 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Preferiblemente, la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de entre 1 y 2 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de 2 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). Más preferiblemente, la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de 1 miligramo por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v). En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la preparación combinada de la invención además comprende otro principio activo que se selecciona de la lista que consiste en antiácidos, antiflatulentos, antinauseosos, procinéticos, diuréticos, analgésicos, antimigrañosos, anestésicos locales, antiepilépticos, y vitaminas antioxidantes o cualquiera de sus combinaciones.

Más preferiblemente, el diurético de elección es la Acetazolamida. Más preferiblemente, el analgésico se selecciona de entre antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y compuestos derivados del ácido salicílico. Aún más preferiblemente, el AINE es el ibuprofeno. Aún más preferiblemente, el derivado del ácido salicílico es la aspirina. Más preferiblemente, el antimigrañoso de elección es el Sumatriptán. Más preferiblemente, el antiepiléptico es la Gabapentina.

En otra realización preferida, la preparación combinada además comprende excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Debe enfatizarse que el término “preparación combinada” o también denominada “yuxtaposición”, en esta memoria, significa que los componentes de la preparación combinada no necesitan encontrarse presentes como unión, por ejemplo en una composición, para poder encontrarse disponibles para su aplicación separada o secuencial. De esta manera, la expresión “yuxtapuesta” implica que no resulta necesariamente una combinación verdadera, a la vista de la separación física de los componentes.

#### *DISPOSITIVO INYECTABLE PRECARGADO DE LA INVENCION*

Un **cuarto aspecto** de la invención se refiere a un dispositivo inyectable precargado que comprende la composición, la forma farmacéutica inyectable o la preparación combinada de la invención o cualquiera de sus combinaciones.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la forma de administración se selecciona de entre intramuscular (IM), intravenosa (IV), o subcutánea (SC). En una realización más preferida, la forma de administración es intramuscular (IM).

5 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el dispositivo inyectable precargado de la invención comprende un cuerpo de plástico, un cartucho, una aguja, un émbolo, y un mecanismo de liberación controlada o cualquiera de sus combinaciones. En una realización más preferida, el cuerpo de plástico es flexible. En otra realización más preferida, el cuerpo de plástico es de polietileno. En otra realización más preferida, la aguja se cubre por una tapa protectora. En otra realización más preferida, el mecanismo de liberación controlada se  
10 activa por un botón dosificador.

En otra realización más preferida, dispositivo inyectable precargado puede ser unidosis o multidosis. Preferiblemente el dispositivo inyectable precargado es unidosis.

Se entiende por “dispositivo inyectable precargado” a toda jeringa, pluma, dosificador o bomba precargada con sustancias o principios activos de un solo uso, de pequeño tamaño, y que se  
15 activa al presionar el émbolo, administrándose la sustancia activa a una velocidad constante a través de una aguja. Tal como se describe en la invención el dispositivo está formado por una aguja, un protector de la aguja, y una jeringa, pluma, dosificador o bomba precargada la cual contiene la composición, la forma farmacéutica inyectable o la preparación combinada de la invención dispuesto para su administración inmediata sin necesidad de armar y cargar el  
20 inyectable o la presencia alguna de personal sanitario especializado, de forma que es idóneo para casos de emergencia en alta montaña.

*USO DE LA COMPOSICIÓN, LA FORMA FARMACÉUTICA INYECTABLE, LA PREPARACIÓN COMBINADA O EL DISPOSITIVO INYECTABLE PRECARGADO DE LA INVENCION*

25 Un **quinto aspecto** de la invención se refiere al uso de la composición, la forma farmacéutica inyectable, la preparación combinada o el dispositivo inyectable precargado de la invención en la elaboración de un medicamento para la prevención, mejora, alivio y/o tratamiento del edema cerebral. Alternativamente el presente aspecto de la invención se refiere a la composición, la

forma farmacéutica inyectable, la preparación combinada o el dispositivo inyectable precargado de la invención para su uso en la prevención, mejora, alivio y/o tratamiento del edema cerebral.

5 En una realización preferida de este aspecto de la invención, el edema cerebral está producido por hipoxia, traumatismo, hipertensión, isquemia, de manera espontánea en individuos genéticamente predispuestos o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida, el edema cerebral está producido por hipoxia. En una realización aún más preferida, la hipoxia es debida a la exposición a grandes alturas.

En otra realización preferida, el edema cerebral es debido al mal agudo de montaña.

10 Otra realización preferida de este quinto aspecto de la invención se refiere a la prevención, mejora, alivio y/o tratamiento del edema cerebral del mal agudo de montaña.

En otra realización preferida la administración se realiza por vía intramuscular (IM), intravenosa (IV), o subcutánea (SC). En una realización más preferida, la administración se realiza por vía intramuscular (IM).

15 En otra realización preferida la administración se realiza a una única dosis o dosis de emergencia. En una realización más preferida, la administración se realiza cuando el paciente presenta sintomatología clínica. La administración de dosis adicionales dependerá del tiempo de traslado del individuo a un centro sanitario.

20 El término "medicamento", tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre y los animales.

El término "tratamiento" tal como se entiende en la presente invención se refiere a combatir los efectos causados como consecuencia de una enfermedad o condición patológica de interés en un sujeto (preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano) que incluye:

- (i) inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo;
- 25 (ii) aliviar la enfermedad o la condición patológica, es decir, causar la regresión de la enfermedad o la condición patológica o su sintomatología;

(iii) estabilizar la enfermedad o la condición patológica.

El término "prevención" tal como se entiende en la presente invención consiste en evitar la aparición de la enfermedad, es decir, evitar que se produzca la enfermedad o la condición patológica en un sujeto (preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano), en particular, cuando dicho sujeto tiene predisposición por la condición patológica.

Las composiciones de la presente invención pueden ser empleadas junto con otros medicamentos en terapias combinadas. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o de otra composición diferente, para su administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

Tanto las composiciones de la presente invención, así como la preparación combinada pueden formularse para su administración a un animal, y más preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Tales composiciones o preparaciones combinadas y/o sus formulaciones puede administrarse a un animal, incluyendo un mamífero y, por tanto, al hombre, en una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse a, intraperitoneal, intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intratecal, intraventricular, oral, enteral, parenteral, intranasal o dérmico.

La administración de las composiciones o formas farmacéuticas de la presente invención puede ser realizada mediante cualquier método adecuado, como la administración intramuscular, subcutánea, o infusión intravenosa. La administración intramuscular es la preferida por la conveniencia farmacocinética y por la gravedad de la enfermedad a tratar.

La cantidad administrada de los principios activos presentes en la composición de la invención dependerá de la relativa eficacia de los compuestos elegidos, la severidad de la enfermedad a tratar y el peso del paciente. Es importante tener en cuenta que puede ser necesario introducir variaciones en la dosis, dependiendo de la edad y de la condición del paciente, así como modificaciones en la vía de administración.

El término "edema cerebral" se refiere a una acumulación de líquido en los espacios intra o extracelulares del cerebro. Se distinguen cuatro tipos de Edema Cerebral: Citotóxico, con el paso de líquido del espacio extracelular al intracelular; Vasogénico, paso del líquido torrente vascular al extracelular; Intersticial, paso del líquido cefalorraquídeo (LCR) al espacio

extracelular (el edema visto en la hidrocefalia) e Hiperémico, provocado por un aumento del volumen intravascular. El edema cerebral producido por una hipoxia ocurre por vasodilatación local de los vasos sanguíneos cerebrales que hace que aumente el flujo sanguíneo hacia los capilares y por tanto la presión. Esto produce una salida de líquido hacia el tejido cerebral. Esto da lugar a unos síntomas característicos, tales como la cefalea intensa, la confusión mental progresiva y la pérdida de conciencia.

El término "hipoxia" tal como se menciona en la presente invención se refiere a la hipoxia hipobárica por exposición a grandes alturas y se produce cuando existe una disminución de la presión atmosférica, manteniendo la misma concentración de oxígeno en el aire (20,9%). La presión de O<sub>2</sub> de la atmósfera se reduce al disminuir la presión atmosférica, la diferencia de la presión entre los alvéolos y la sangre venosa de los capilares pulmonares disminuye y por lo tanto también lo hace la presión de oxígeno en sangre arterial, viéndose disminuida la aportación de oxígeno a las células. Este tipo de hipoxia es la que da lugar al mal agudo de montaña, lo que da lugar a un edema cerebral entre el segundo y tercer día de permanencia en la altura.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

### **EJEMPLOS DE LA INVENCION**

A continuación se ilustrara la invención mediante técnicas espectroscópicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) realizadas por los inventores, las cuales ponen de manifiesto la estabilidad de la composición de la invención y la forma farmacéutica inyectable de la invención.

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear constituye una técnica ideal para este propósito puesto que permite la caracterización estructural de los compuestos implicados en la

mezcla, pudiendo determinarse la naturaleza de eventuales subproductos de la interacción de los componentes. Concretamente, en la presente invención se utilizó la Resonancia Magnética Nuclear de Protónes ( $^1\text{H}$ -RMN).

5 Ejemplo 1. Determinación de la estabilidad de la composición de la invención en condiciones ambientales extremas mediante  $^1\text{H}$ -RMN

Para determinar la estabilidad de la composición de la invención se ha caracterizado estructuralmente mediante espectros  $^1\text{H}$ -RMN los patrones de los correspondientes principios activos de la composición por un lado (Figura 1-5), y la mezcla de la composición de la invención por otro, esta última a tiempo inicial (Figura 6) y tras 28 días de conservación de la mezcla a los intervalos de temperaturas  $2^\circ\text{C}$  a  $8^\circ\text{C}$ ; y congelada en un intervalo de temperatura de  $-16^\circ\text{C}$  a  $-30^\circ\text{C}$ .

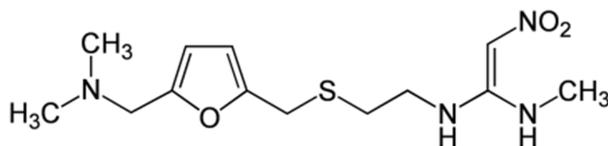
Se ha podido constatar la estabilidad de la mezcla en base a la presencia de señales, idénticas a las de los compuestos patrón, inalteradas en la mezcla inicial bajo las condiciones de ensayo citadas y posteriormente tras el tiempo y las temperaturas de conservación analizadas.

*Materiales y métodos*

*Principios activos de la composición.*

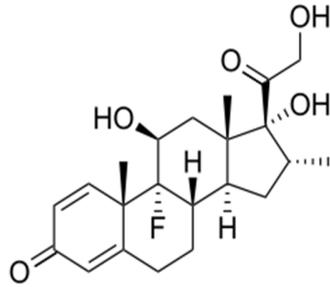
A continuación se detallan las estructuras moleculares y nombres sistemáticos de los principios activos que forman parte de la composición de la invención:

20 Ranitidina 50mg/5mL (formula I): Denominación IUPAC: (E)-N-(2-((5-((dimetilaminometil)furano-2-il)metiltio) etil)-N'-metil-2-nitroetano-1,1- diamina.



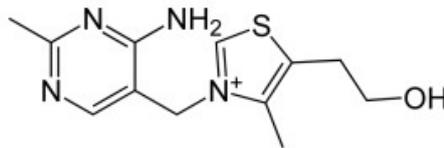
(I)

Dexametasona 40 mg/15 mL (formula II): Denominación IUPAC: Fosfato de 9-fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona.



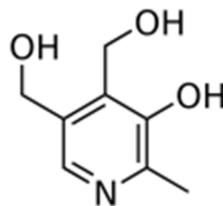
(II)

5 Tiamina (vitamina B1) 100 mg/15 mL (formula III): Denominación IUPAC: 2-[3-[(4-amino-2-metilpirimidina-5-il)metil]- 4-metil-tiazol-5-il] etanol



(III)

Piridoxina Hidrocloruro (vitamina B6) 300 mg/15 mL (formula IV): Denominación IUPAC: 4,5-Bis(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol.

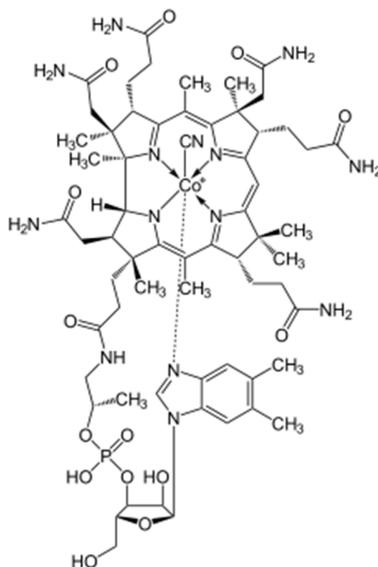


(IV)

10

Cianocobalamina (vitamina B12) 1000 $\mu$ g/ 15 mL. (formula V): Denominación IUPAC: Cobalto(3+);[(2R,3S,4R,5S)-5-(5,6-dimetilbenzimidazol-1-il)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)oxolán-3-il][(2R)-1-[3 [(1R,2R,3R,5Z,7S,10Z,12S,13S,15Z,17S,18S,19R)-2,13,18-tris(2-amino-2-oxoetil)-

7,12,17-tris(3-amino-3-oxopropil)-3,5,8,8,13,15,18,19- octametil-2,7,12,17-tetrahidro-1H-corrina-24-id-3-il]propanoilamino]propano-2-il] fosfato;cianuro.



(V)

5 *Excipientes de la composición.*

Hidróxido de sodio 1M (E-524), Cloruro de sodio, Citrato de sodio (E-331i), Creatinina, Edetato de disodio, Glicerol (E-422), Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, Hidrogenocarbonato de sodio, Fenol, Metabisulfito de sodio, y Agua para inyección.

*Elaboración de la mezcla*

10 Para la elaboración de la mezcla se ha trabajado dentro de la Cabina de Flujo Laminar Horizontal con guantes estériles, gorro y mascarilla para asegurar la esterilidad durante el proceso de elaboración.

Las medidas de los espectros  $^1\text{H}$ -RMN fueron realizadas a temperatura ambiente en un espectrómetro Bruker Avance DRX 600 MHz® equipados con una sonda de 5 mm de eje simple *z-gradient*.

15

La elaboración de la composición de la invención se ha realizado a temperatura ambiente inmediatamente antes de la realización de la determinación espectroscópica. Una vez hecha la medida (tiempo 0), se procede a su conservación refrigerada en un intervalo de temperatura de 2°C a 8°C; y congelada en un intervalo de temperatura de -16°C a -30°C, realizándose nuevas  
5 medidas de las mismas a los 28 días.

Para realizar las caracterizaciones por <sup>1</sup>H-RMN se han empleado jeringas estériles de polipropileno, agujas, tubo de RMN, y capilares de DMSO deuterado, éstos últimos con el fin de obtener el lock a la frecuencia del deuterio. A continuación se han realizado diferentes experimentos, realizando en primer lugar la determinación espectroscópica de los patrones de  
10 los correspondientes principios activos y posteriormente de la composición de la invención. Para ello, se incorporan las distintas sustancias a un tubo de RMN con un capilar de DMSO deuterado en su interior, a temperatura ambiente inmediatamente antes de la realización de la determinación espectroscópica.

### *Resultados*

15 A continuación se presenta la asignación espectral de las señales obtenidas para cada patrón. Esta asignación se tomó como referencia a la hora de interpretar los espectros obtenidos a partir de la composición de la invención bajo las diferentes condiciones ensayadas:

Ranitidina:

20 <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.76 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.37 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.83 (sa, 2H), 2.74 (s, 9H).

Dexametasona:

25 <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.00 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.88 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.03 (dd, J = 19.0, 5.1 Hz, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 2.56 – 2.44 (m, 1H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.65 (dt, J = 13.8, 3.3 Hz, 1H), 1.56 (td, J = 11.9, 8.3 Hz, 1H), 1.41 (dt, J = 11.0, 4.7 Hz, 1H), 1.34 – 1.19 (m, 1H), 1.12 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (qd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 0.71 (ddd, J = 12.3, 8.2, 3.9 Hz, 1H), 0.45 (s, 3H), 0.35 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

Tiamina:

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.57 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.80 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.10 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

Hidrocloruro de piridoxina:

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.88 (s, 1H), 4.84 (s, 4H), 2.48 (s, 3H).

5 Cianocobalamina:

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.18 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.26 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.24 – 4.18 (m, 1H), 4.18 (t,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 9.6, 1.6$  Hz, 1H), 4.00 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.83 (dd,  $J = 13.0, 2.7$  Hz, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 3.51 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J = 11.9, 5.6$  Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 2.86 (dd,  $J = 14.7, 9.4$  Hz, 1H), 2.66 (dd,  $J = 11.8, 8.6$  Hz, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 2H), 2.57 – 2.50 (m, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (dd,  $J = 9.9, 7.0$  Hz, 1H), 2.33 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.29 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 2.17 (d,  $J = 2.0$  Hz, 6H), 2.14 (s, 1H), 2.10 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.01 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 5H), 1.82 (s, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98-15 0.88 (m, 2H)

Quando se comparan las señales de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos patrón individuales con la mezcla de la invención a tiempo inicial, puede apreciarse la conservación de las señales de los compuestos iniciales (Figura 7-8).

20 Cuando se comparan los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla a tiempo inicial y tras 28 días a temperatura de congelación, puede comprobarse la preservación de las señales de la mezcla inicial (Figura 9).

Quando se comparan los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla a tiempo inicial y tras 28 días a temperatura de refrigeración, puede comprobarse la preservación de las señales de la mezcla inicial (Figura 10).

25 Los principios activos de la composición mostraron con carácter general estabilidad a condiciones extremas, aunque se identificó una baja concentración de cianocobalamina en la mezcla, por lo que debido a esto sería necesario sobredosificar la mezcla con 1 mg de vitamina

B12 adicional pura, debido a que la diferencia de concentraciones entre este componente y los mayoritarios sobrepasa el rango dinámico de la técnica.

5 Ejemplo 2. Elaboración de la forma farmacéutica inyectable de la invención

La elaboración de la forma farmacéutica inyectable se ha llevado a cabo en condiciones de esterilidad dentro de la cabina de flujo laminar (CFL) horizontal, con guantes estériles, gorro y mascarilla.

10 En primer lugar se mezcla en una jeringa 50 mg de Ranitidina, 40 mg de Dexametasona, 100 mg de Tiamina, 300 mg de Piridoxina Hidrocloruro, y 1000µg de Cianocobalamina, además de los excipientes de la invención, en un volumen final de 15ml.

A continuación se ha colocado un filtro esterilizante de 0,22 µm (previamente saturado con agua para inyección –API-) para retirar cualquier partícula interferente.

15 Posteriormente se ha trasvasado la mezcla a través del filtro a una jeringa de 20 ml con fotoprotección, se ha colocado una tapa protectora a la aguja de dicha jeringa, y se ha envasado en condiciones de esterilidad.

Por último se ha llevado a cabo un control visual de la mezcla para comprobar la limpidez, y la ausencia de partículas en suspensión.

20

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que comprende uno o más corticoides, uno o más agentes supresores del ácido gástrico, y al menos una Vitamina del grupo B o cualquiera de sus sales ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos, o cualquiera de sus combinaciones.  
5
2. La composición según la reivindicación anterior, donde el corticoide se selecciona de la lista que consiste en Betametasona, Dexametasona, Metilprednisolona, Parametasona, Prednisolona, Prednisona, Triamcinolona, Hidrocortisona, Deflazacort, Fludrocortisona, o cualquiera de sus combinaciones.  
10
3. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el corticoide es Dexametasona.
4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la Dexametasona se encuentra en una concentración de entre 0.5 y 100 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).  
15
5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la Dexametasona se encuentra en una concentración de 40 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).
6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el agente supresor del ácido gástrico se selecciona de la lista que consiste en Misoprostol, Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol, Dexlansoprazol, Ranitidina, Cimetidina, Famotidina, Nizatidina, Roxatidina, Acexamato de zinc y Guaiazulene o cualquiera de sus combinaciones.  
20
7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el agente supresor del ácido gástrico es Ranitidina.  
25
8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la Ranitidina se encuentra en una concentración de entre 5 y 100 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).
9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la Ranitidina se encuentra en una concentración de 50 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).  
30

10. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la Vitamina del grupo B se selecciona de la lista que consiste en Tiamina, Piridoxina Hidrocloruro, y Cianocobalamina o cualquiera de sus combinaciones.
- 5 11. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde la Tiamina (Vitamina B1) se encuentra en una concentración de entre 10 y 250 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).
12. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde la Tiamina (Vitamina B1) se encuentra en una concentración de 100 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).
- 10 13. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde la Piridoxina Hidrocloruro (Vitamina B6) se encuentra en una concentración de entre 30 y 500 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).
14. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde la Piridoxina Hidrocloruro (Vitamina B6) se encuentra en una concentración de 300 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).
- 15 15. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de entre 0,5 y 5 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).
- 20 16. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde la Cianocobalamina (Vitamina B12) se encuentra en una concentración de entre 1 y 2 miligramos por cada 15 ml del volumen total del preparado (p/v).
17. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde la composición es una composición farmacéutica.
- 25 18. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde la composición está contenida en un envase opaco.
19. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde la composición además comprende otro principio activo seleccionado de la lista que consiste en antiácidos, antiflatulentos, antinauseosos, procinéticos, diuréticos, analgésicos, antimigrañosos, anestésicos locales, antiepilépticos, y vitaminas antioxidantes o cualquiera de sus combinaciones.
- 30

20. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-19, que además comprende excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 21. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde los excipientes farmacéuticamente aceptables que se seleccionan de la lista que consiste en: Hidróxido de sodio 1M (E-524), Cloruro de sodio, Citrato de sodio (E-331i), Creatinina, Edetato de disodio, Glicerol (E-422), Hihidrogenofosfato de sodio dihidrato, Hidrogenocarbonato de sodio, Fenol, Metabisulfito de sodio y agua para inyección, o cualquiera de sus combinaciones.
- 10 22. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde los excipientes son farmacéuticamente estables en condiciones ambientales extremas de presión y temperatura.
23. Forma farmacéutica inyectable que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-22.
- 15 24. La forma farmacéutica inyectable según la reivindicación anterior, que se selecciona de entre una solución, una suspensión, o una emulsión estéril.
25. La forma farmacéutica inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 23-25, donde la forma de administración se selecciona de entre: intramuscular (IM), intravenosa (IV), o subcutánea (SC).
- 20 26. La forma farmacéutica inyectable según la reivindicación anterior, donde la forma de administración es intramuscular (IM).
27. Una preparación combinada que comprende:
- 25 a) Un componente A: uno o más corticoides según se describe en las reivindicaciones 2-5.
- b) Un componente B: uno o más agentes supresores del ácido gástrico según se describe en las reivindicaciones 6-9.
- c) Un componente C: al menos una vitamina del grupo B según se describe en las reivindicaciones 10-16.
- 30 o cualquiera de sus sales ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos, o cualquiera de sus combinaciones.

- 5 28. La preparación combinada según la reivindicación anterior, donde la preparación combinada además comprende otro principio activo que se selecciona de la lista que consiste en: antiácidos, antiflatulentos, antinauseosos, procinéticos, diuréticos, analgésicos, antimigrañosos, anestésicos locales, antiepilépticos, y vitaminas antioxidantes o cualquiera de sus combinaciones.
29. La preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 27-28, donde la preparación combinada además comprende excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 10 30. Dispositivo inyectable precargado que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-22, la forma farmacéutica inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 26-29, la preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 30-32, o cualquiera de sus combinaciones.
- 15 31. El dispositivo inyectable precargado según la reivindicación anterior, donde la forma de administración se selecciona de entre intramuscular (IM), intravenosa (IV), o subcutánea (SC).
32. El dispositivo inyectable precargado según cualquiera de las reivindicaciones 30-31, donde la forma de administración es intramuscular (IM).
- 20 33. El dispositivo inyectable precargado según cualquiera de las reivindicaciones 30-31, que comprende en un cuerpo de plástico , un cartucho, una aguja, un émbolo, y un mecanismo de liberación controlada, o cualquiera de sus combinaciones.
34. El dispositivo inyectable precargado según cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde el cuerpo de plástico es flexible.
- 25 35. El dispositivo inyectable precargado según cualquiera de las reivindicaciones 30-34, donde el cuerpo de plástico es de polietileno.
36. El dispositivo inyectable precargado según cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde la aguja se cubre por una tapa protectora.
37. El dispositivo inyectable precargado según cualquiera de las reivindicaciones 30-36, donde mecanismo de liberación controlada se activa por un botón dosificador.
- 30 38. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-22, la forma farmacéutica inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 23-26, la

preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 27-29, o el dispositivo inyectable precargado según cualquiera de las reivindicaciones 30-37, en la elaboración de un medicamento para la prevención, mejora, alivio y/o tratamiento del edema cerebral.

5

39. Uso de la composición, la forma farmacéutica inyectable, la preparación combinada o el dispositivo inyectable precargado según la reivindicación anterior, donde el edema cerebral está producido por hipoxia, traumatismo, hipertensión, isquemia, de manera espontánea en individuos genéticamente predispuestos o cualquiera de sus combinaciones.

10

40. Uso de la composición, la forma farmacéutica inyectable, la preparación combinada o el dispositivo inyectable precargado según cualquiera de las reivindicaciones 38-39, donde el edema cerebral está producido por hipoxia.

15

41. Uso de la composición, la forma farmacéutica inyectable, la preparación combinada o el dispositivo inyectable precargado según la reivindicación anterior, donde la hipoxia es debida a la exposición a grandes alturas.

42. Uso de la composición, la forma farmacéutica inyectable, la preparación combinada o el dispositivo inyectable precargado según cualquiera de las reivindicaciones 38-41, donde el edema cerebral es debido al mal agudo de montaña.

20

43. Uso de la composición, la forma farmacéutica inyectable, la preparación combinada o el dispositivo inyectable precargado según cualquiera de las reivindicaciones 38-42, donde la administración se realiza por vía intramuscular (IM), intravenosa (IV), o subcutánea (SC).

25

44. Uso de la composición, la forma farmacéutica inyectable, la preparación combinada o el dispositivo inyectable precargado según reivindicación anterior, donde la administración se realiza por vía intramuscular (IM).

45. Uso de la composición, la forma farmacéutica inyectable, la preparación combinada o el dispositivo inyectable precargado según cualquiera de las reivindicaciones 38-44, donde la administración se realiza a una única dosis.

30

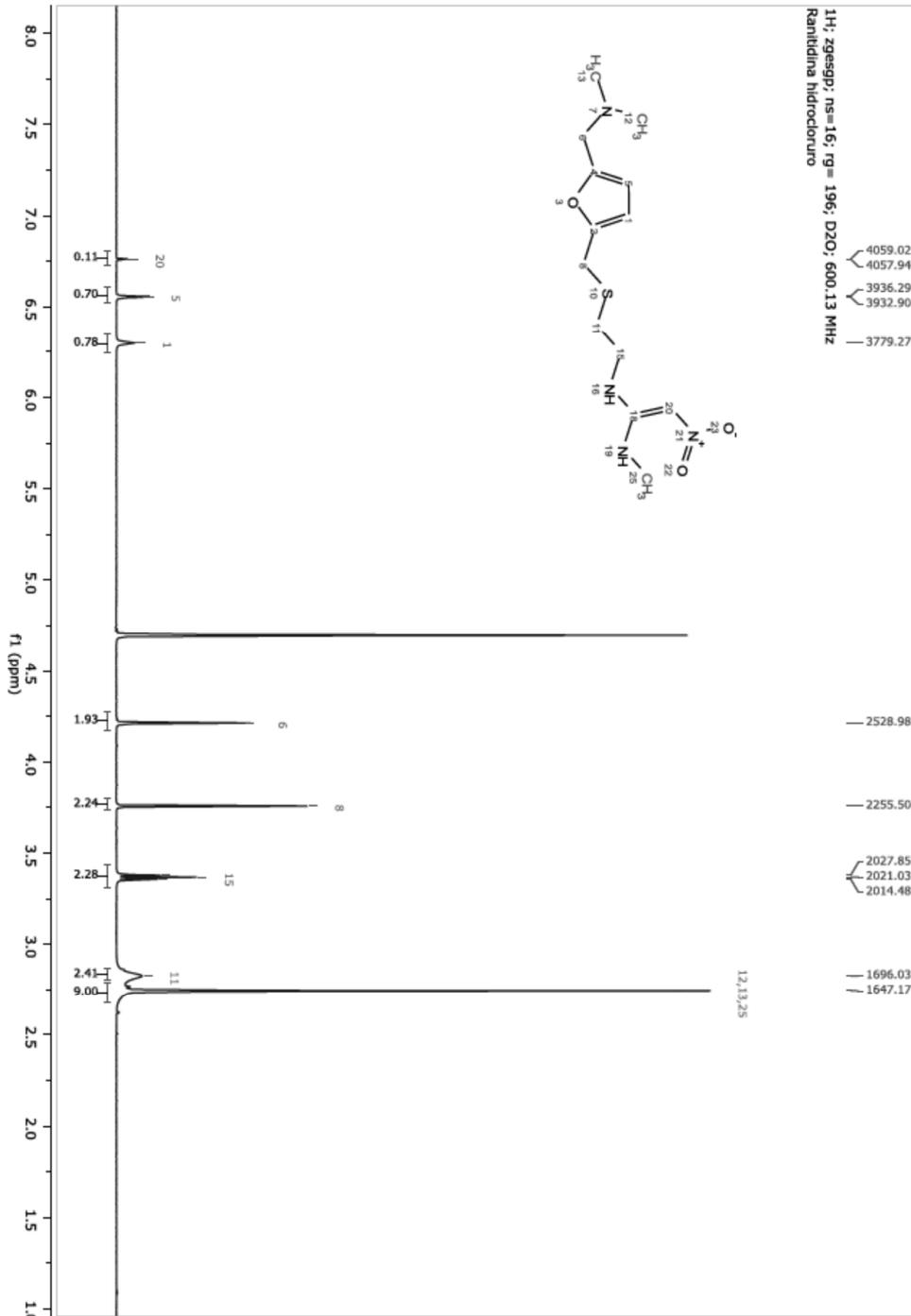


Figura 1

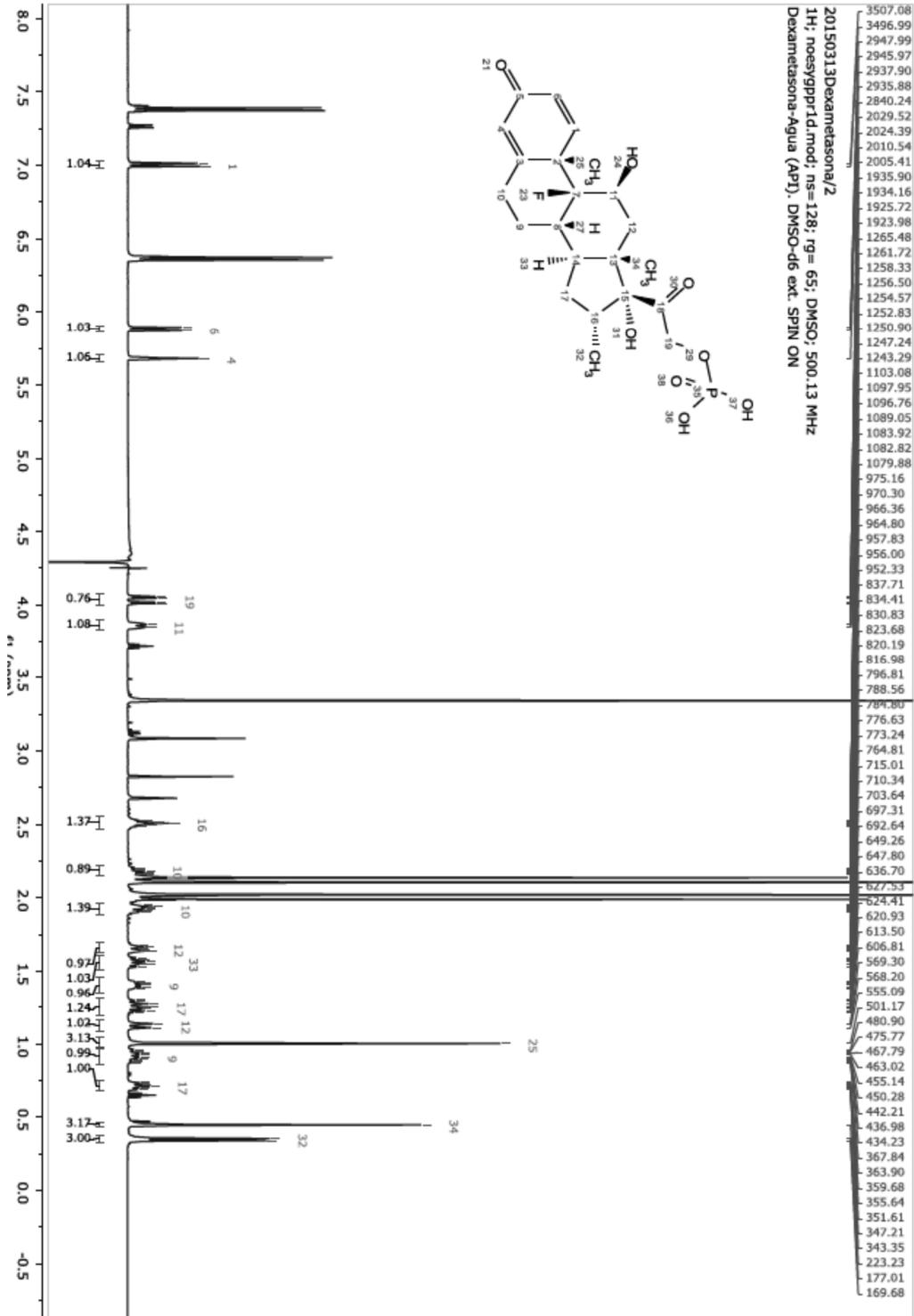


Figura 2

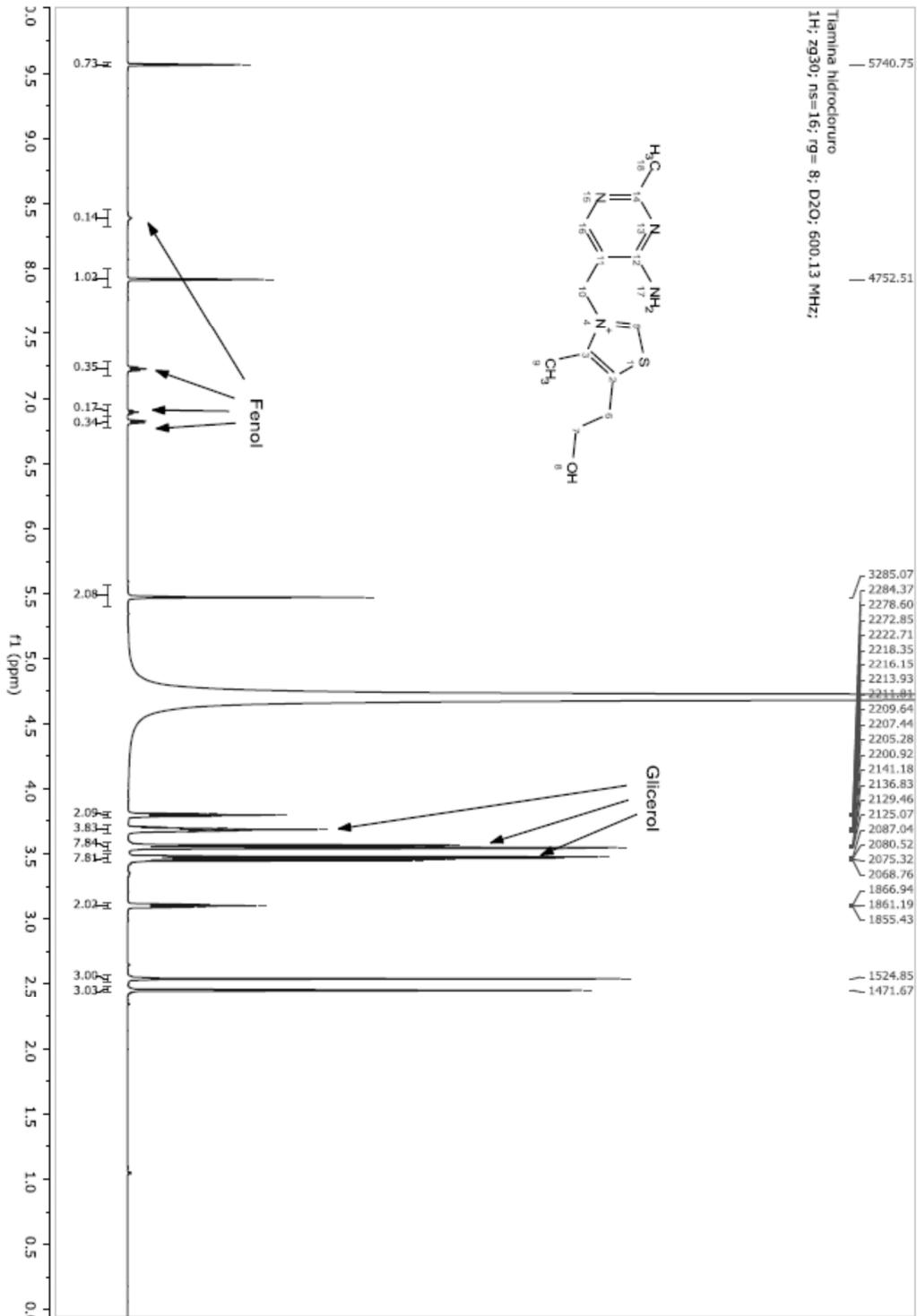


Figura 3

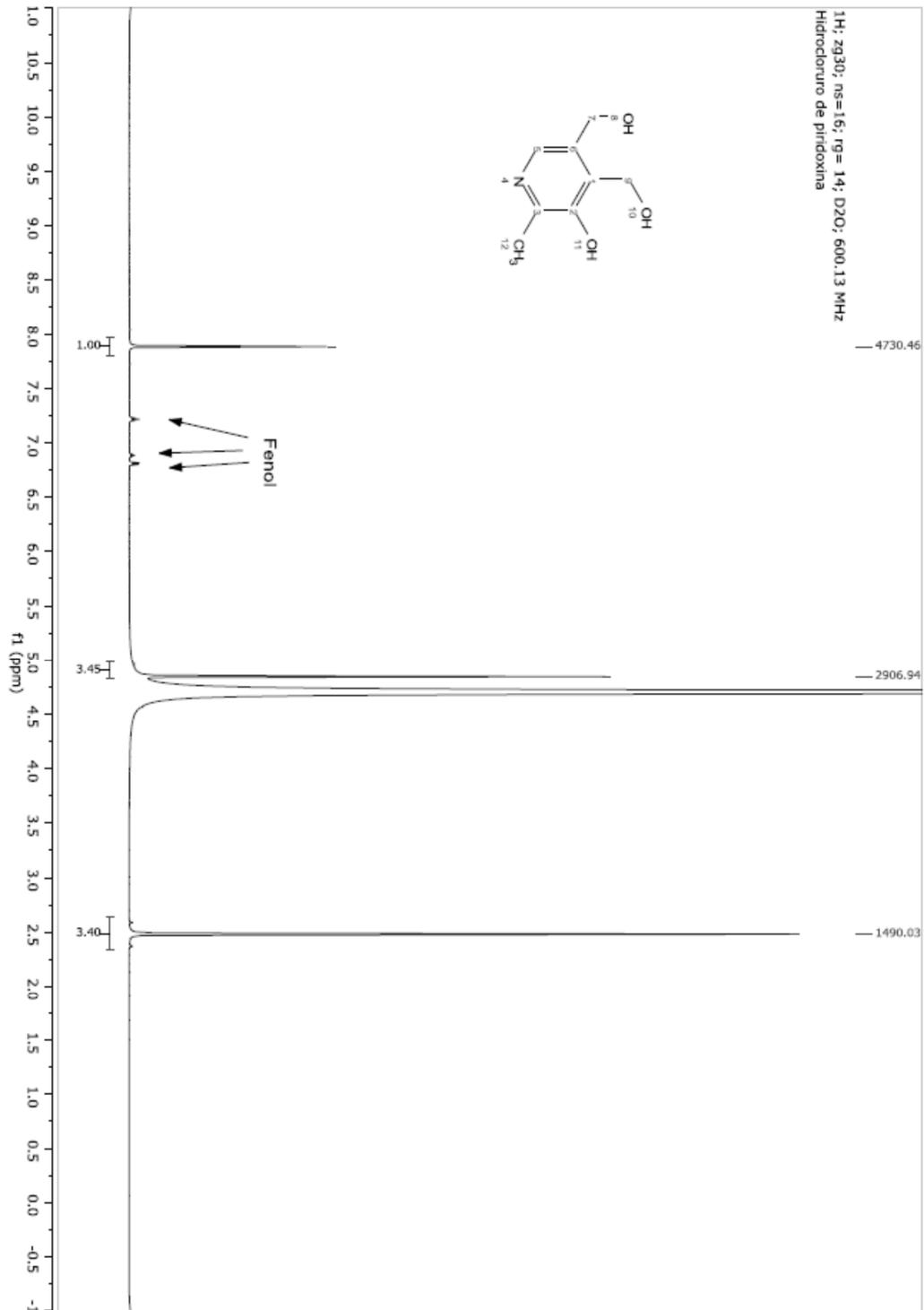


Figura 4

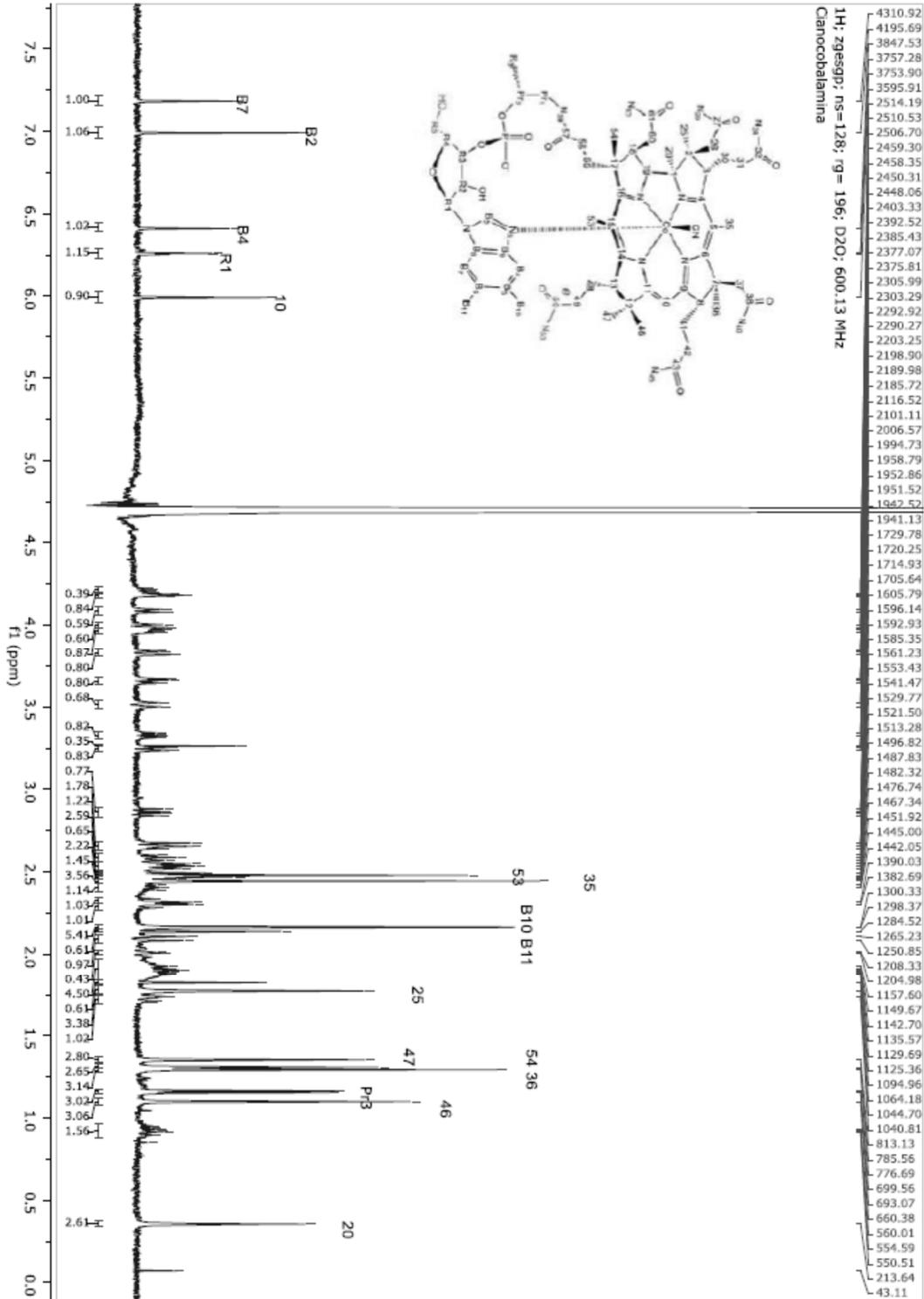


Figura 5

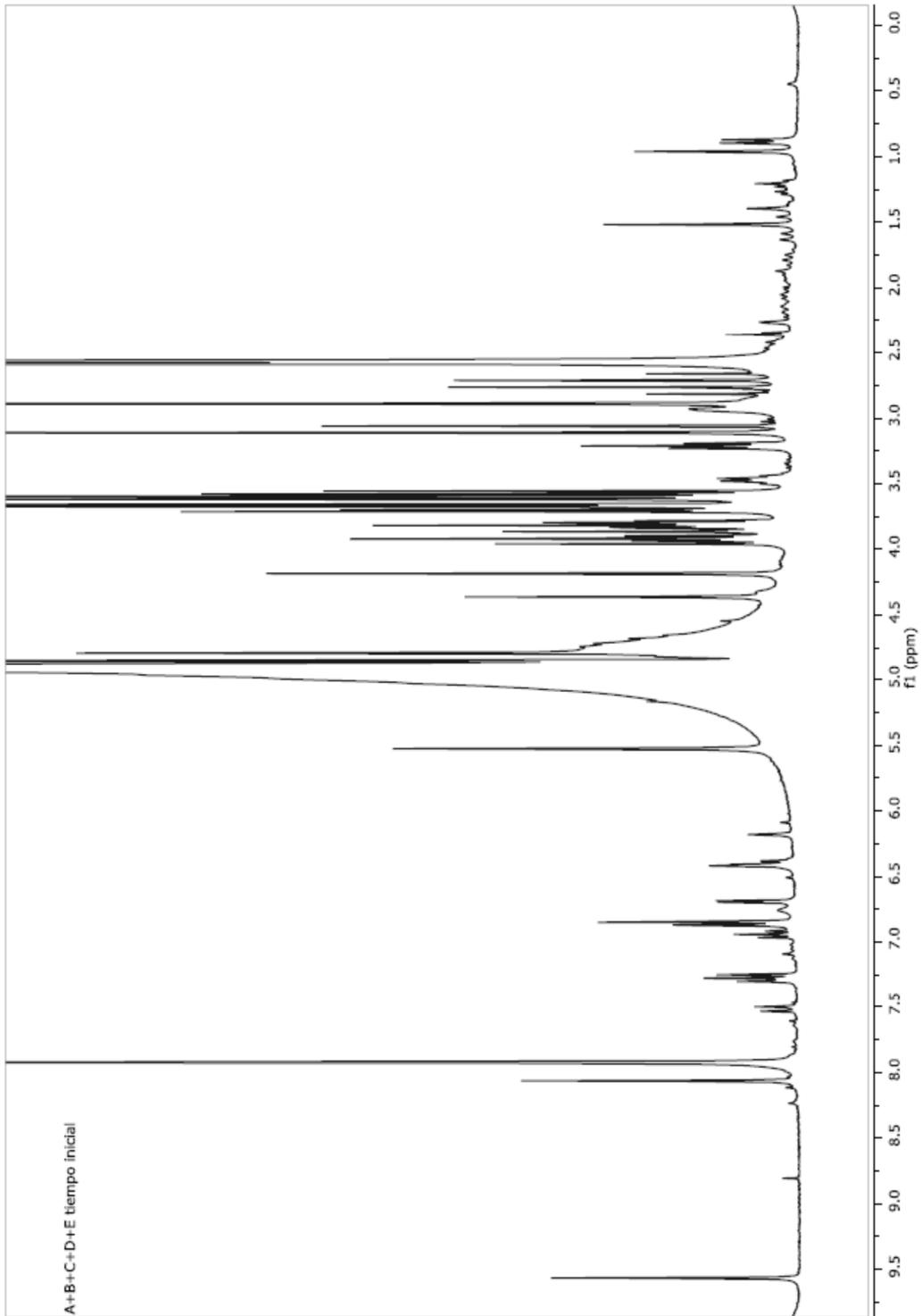


Figura 6

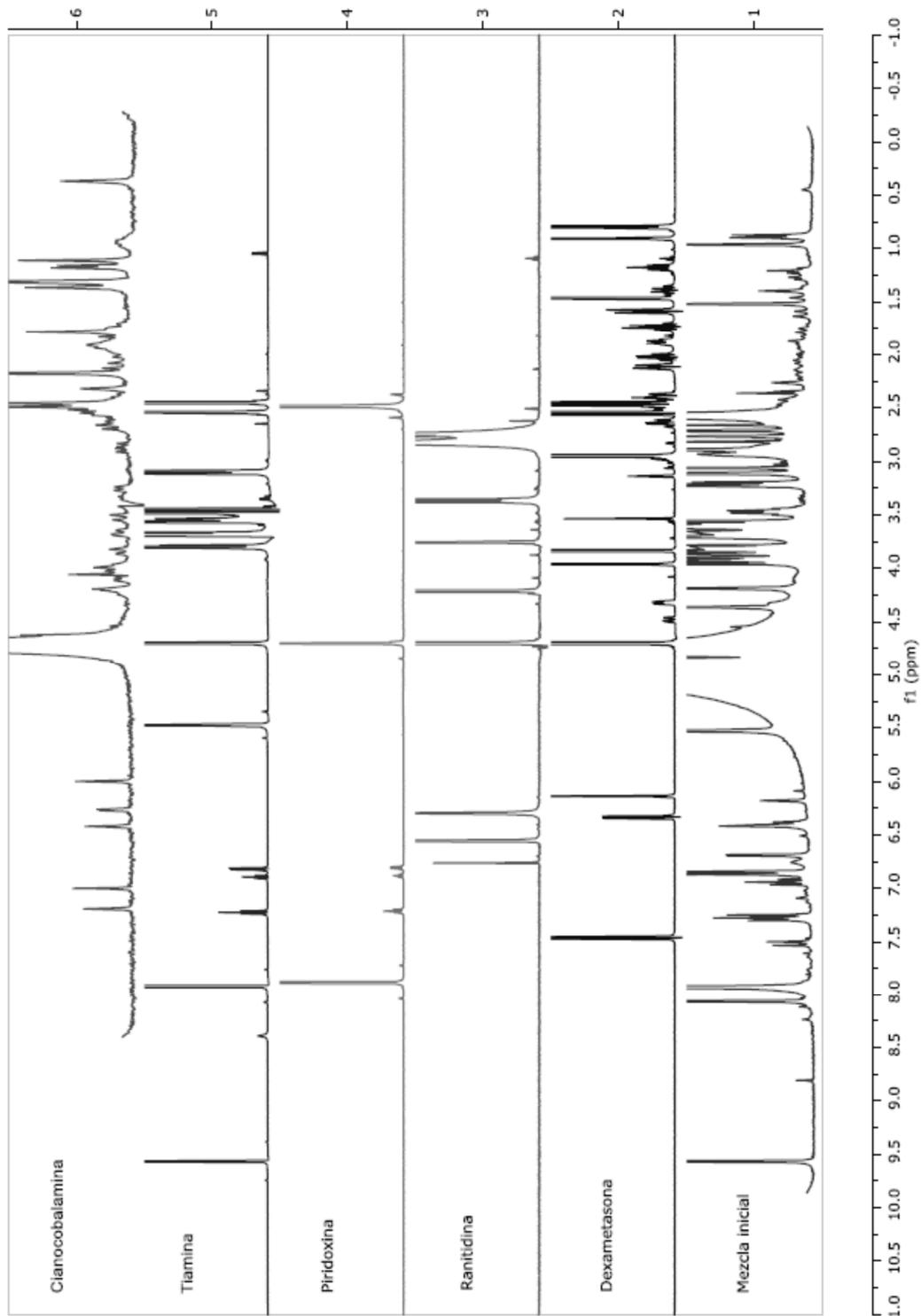


Figura 7

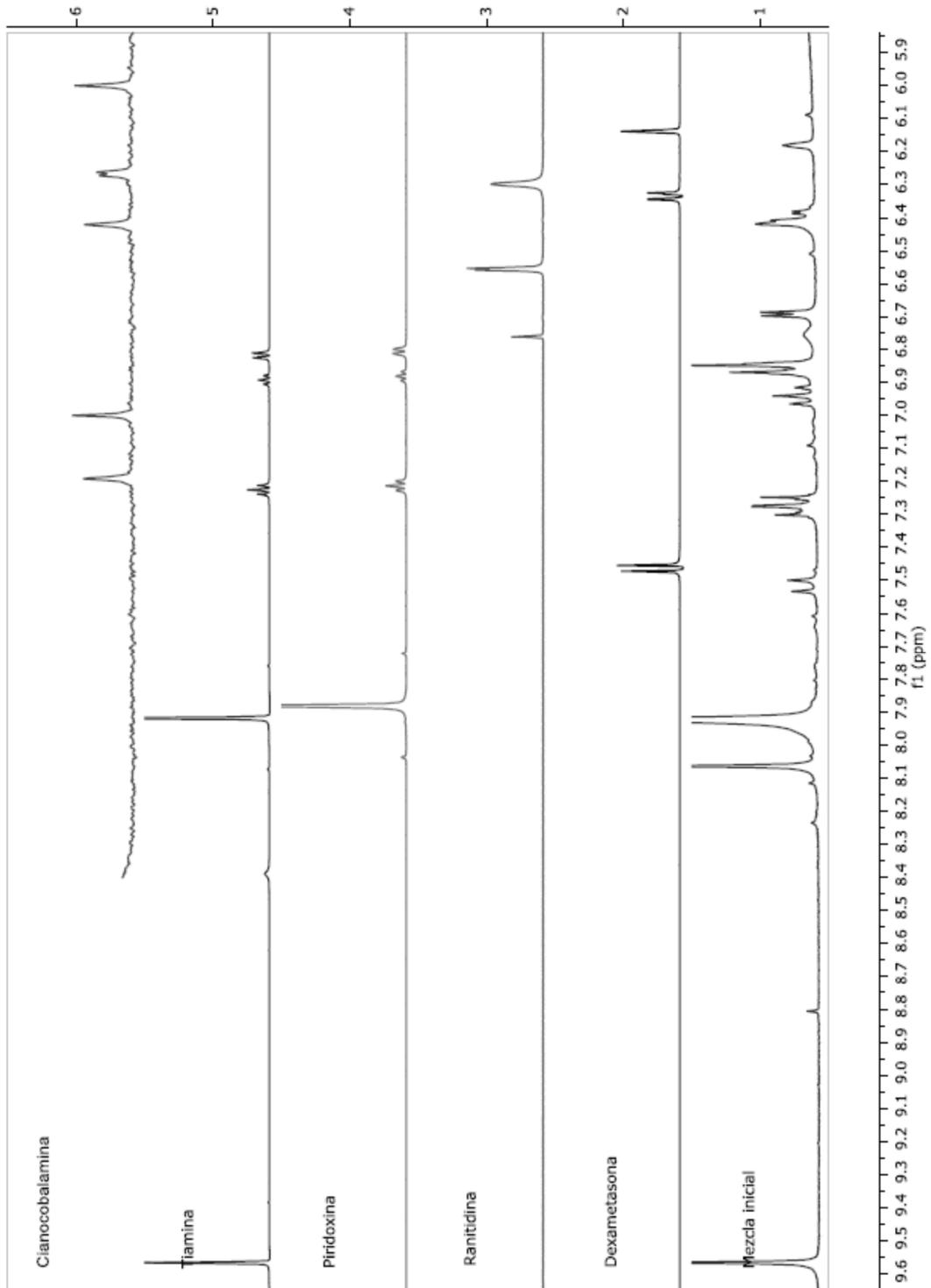


Figura 8

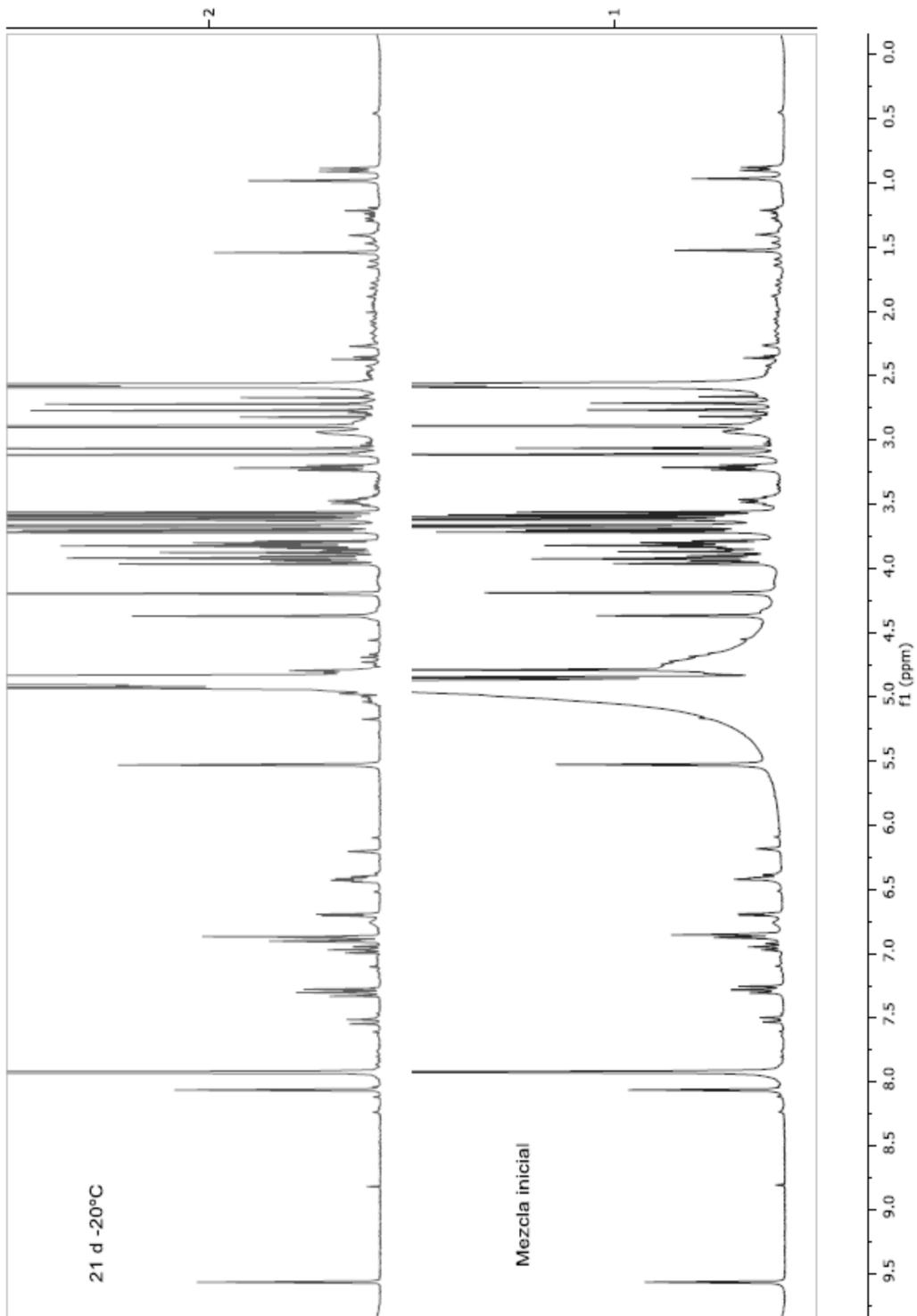


Figura 9

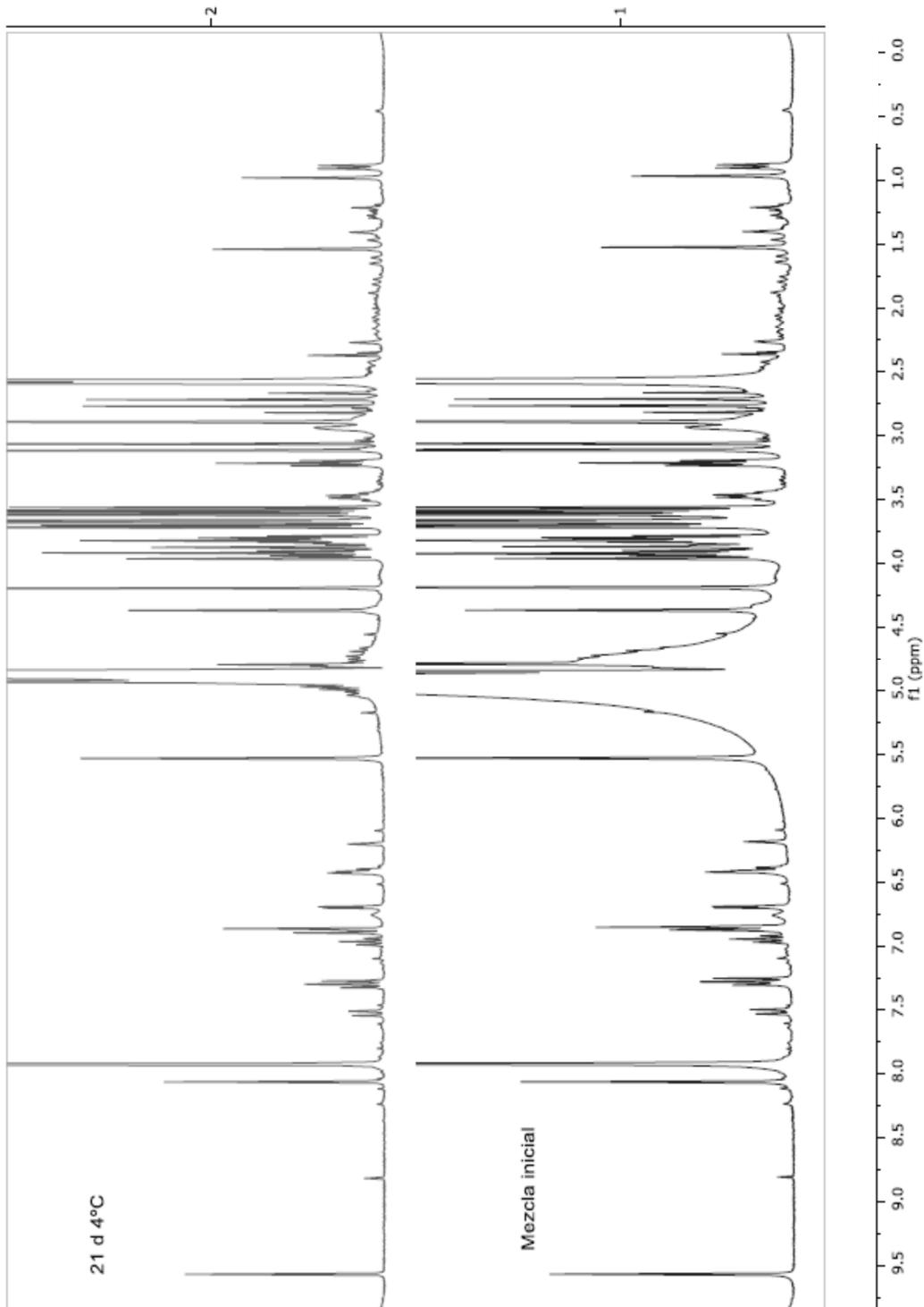


Figura 10