

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 034**

51 Int. Cl.:
A61K 31/20 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07738003 .8**
96 Fecha de presentación: **08.03.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1997486**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2008**

54 Título: **Agente terapéutico para una enfermedad cerebral funcional**

30 Prioridad:
09.03.2006 JP 2006064831

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.06.2012

73 Titular/es:
**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
1-5, DOSHOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-8526, JP**

72 Inventor/es:
**SHINAGAWA, Rika;
KAGAMIISHI, Yoshifumi y
SHIMODA, Taiji**

74 Agente/Representante:
Miltenyi, Peter

ES 2 384 034 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

Agente terapéutico para una enfermedad cerebral funcional

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad cerebral funcional y/o la inhibición del desarrollo de síntomas de la misma, que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.

10

Antecedentes de la invención

En general, según si la lesión se encuentra en el tejido de nervios craneales, las enfermedades del cerebro se dividen aproximadamente en enfermedades cerebrales orgánicas y enfermedades cerebrales funcionales. Se considera que las enfermedades cerebrales funcionales entre las mismas, en las que no se encuentra un cambio orgánico (lesión) en tejidos de nervios craneales, se inducen por un determinado trastorno funcional del cerebro, desequilibrio del neurotransmisor cerebral o un factor medioambiental o factor genético.

15

El número de pacientes de trastornos de ansiedad y depresión como enfermedades cerebrales funcionales típicas ha ido aumentando cada año, y también se han desarrollado diversos fármacos para su tratamiento. Por ejemplo, se usan un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un inhibidor de monoamino oxidasa (MAO), un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o similares en el tratamiento de la depresión. Sin embargo, se reconocen problemas que deben mejorarse en estos fármacos, tales como su efecto terapéutico insuficiente, requisito de un periodo de tiempo prolongado hasta el comienzo de sus efectos, o la aparición de efectos secundarios que incluyen somnolencia, sed, estreñimiento, disuria o similares. Adicionalmente, se usan una benzodiazepina, tienodiazepina, fármacos distintos de benzodiazepina o similares en el tratamiento de trastornos de ansiedad. Sin embargo, también se reconocen problemas en estos fármacos, tales como efecto terapéutico insuficiente, o disminución de la función psicomotora, disminución de la concentración y atención, somnolencia, mareos, vértigo, cefalea, amnesia o similares.

20

25

30

Por otro lado, se ha notificado que derivados del ácido 2-propilpentanoico que incluyen al ácido (2R)-2-propiloctanoico son útiles como agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades neurodegenerativas, trastornos de la función neural tras accidente cerebrovascular o lesión cerebroespinal, enfermedades cerebroespinales acompañadas por infección o tumor cerebral o similares puesto que tienen una actividad de mejora de la función de los astrocitos (por ejemplo, véase la patente europea n.º 0632008 (documento de patente 1)).

35

Además, se ha notificado que dichos derivados del ácido 2-propilpentanoico son útiles como agente preventivo y/o terapéutico para la enfermedad de Parkinson o síndrome parkinsoniano (por ejemplo, véase la patente europea n.º 1174131 (documento de patente 2)).

40

Adicionalmente, también se notifica que el ácido (2R)-2-propiloctanoico es útil como acelerador de la regeneración de los nervios para el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, véase la publicación internacional n.º 2005/032535 (documento de patente 3)).

45

Sin embargo, todas estas enfermedades descritas en referencias convencionalmente conocidas son enfermedades que van acompañadas de cambios orgánicos de tejidos de nervios craneales tales como degeneración de células nerviosas, y hasta la fecha no hay ningún caso que notifique que el ácido (2R)-2-propiloctanoico sea eficaz para una enfermedad cerebral funcional que no va acompañada de cambios orgánicos de tejidos del nervios craneales.

50

[Documento de patente 1] patente europea n.º 0632008

[Documento de patente 2] publicación de patente europea n.º 1174131

[Documento de patente 3] publicación internacional n.º 2005/032535

55

Descripción de la invención**PROBLEMAS QUE VA A SOLUCIONAR LA INVENCION**

60

El problema de la presente invención es proporcionar un agente seguro que tenga un efecto terapéutico excelente para enfermedades cerebrales funcionales representadas por depresión, trastorno de ansiedad o similares.

MEDIOS PARA SOLUCIONAR LOS PROBLEMAS

65

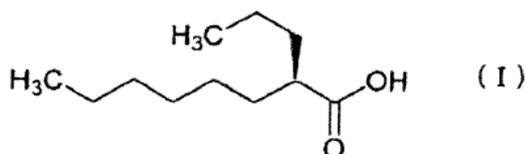
Con el objetivo de solucionar el problema mencionado anteriormente, los inventores de la presente invención han realizado estudios intensos y han encontrado como resultado de esto que, para su sorpresa, el ácido (2R)-2-

propiloctanoico conocido por ser útil en el tratamiento de enfermedades cerebrales orgánicas también tiene un efecto terapéutico excelente para enfermedades cerebrales funcionales, y han logrado la presente invención llevando a cabo minuciosamente además estudios basados en este conocimiento.

5 El problema de la presente invención se solucionó basándose en las reivindicaciones 1 a 4.

Concretamente, la presente invención se refiere a [1] un agente para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad cerebral funcional y/o en la inhibición del desarrollo de síntomas de la misma, que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo; [2] el agente según lo mencionado anteriormente [1], que comprende desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5000 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, [3] el agente según lo mencionado anteriormente [1], en el que la enfermedad cerebral funcional es un trastorno del estado de ánimo y/o un trastorno de ansiedad; [4] el agente según lo mencionado anteriormente [3], en el que la enfermedad cerebral funcional es depresión, trastorno del estado de ánimo menopáusico, trastorno del estado de ánimo perimenopáusico, trastorno de pánico, síndrome del intestino irritable, trastorno de ansiedad social y/o trastorno de estrés posttraumático; [5] el agente según lo mencionado anteriormente [1], que se usa en combinación con una o más especies seleccionadas de un fármaco ansiolítico, un antidepresivo, un fármaco antiparkinsoniano, un agente antiesquizofrénico, un agente antiepiléptico, un agente antialodínico, un agente antiasmático, un agente antiúlceras, un agente que controla la función de los órganos digestivos, un potenciador del movimiento del tubo digestivo, un fármaco antidiarreico, un purgante, un fármaco hipotensor, un fármaco antiarrítmico, un agente inotrópico y un agente para tratar alteraciones urinarias.

En la presente invención, el ácido (2R)-2-propiloctanoico es un compuesto representado por la fórmula (I):



25 en la que representa que es una configuración β .

En la presente invención, es preferible que la sal del ácido (2R)-2-propiloctanoico sea una sal farmacéuticamente aceptable. Una sal farmacéuticamente aceptable preferible es una sal soluble en agua y no tóxica. Los ejemplos de la sal adecuada del ácido (2R)-2-propiloctanoico incluyen una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica, una sal con un aminoácido natural básico o similares. Como sal con una base inorgánica, por ejemplo, son preferibles una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, sal de litio o similares), una sal de amonio (por ejemplo, sal de tetrametilamonio, sal de tetrabutilamonio o similares) o similares. Como sal con una base orgánica, por ejemplo, son preferibles sales con una alquilamina (por ejemplo, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina o similares), una amina heterocíclica (por ejemplo, piridina, picolina, piperidina o similares), un alcanolamina (por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina o similares), dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, ciclopentilamina, bencilamina, dibencilamina, fenetilamina, tris(hidroxitometil)metilamina, N-metil-D-glucamina o similares. Aunque la sal con un aminoácido natural básico no está limitada de manera particular siempre que sea una sal con un aminoácido básico que esta distribuido de manera natural y puede purificarse, por ejemplo, es preferible una sal con arginina, lisina, ornitina, histidina o similares.

El ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo puede producirse según los métodos conocidos convencionalmente, por ejemplo, los métodos descritos en la patente europea n.º 0632008, la publicación internacional n.º 99/58513, la publicación internacional n.º 00/48982, la patente japonesa n.º 3032447, la patente japonesa n.º 3084345, la publicación internacional n.º 2003/051852, la publicación internacional n.º 2003/097851, la publicación internacional n.º 2004/092113, la publicación internacional n.º 2004/110972, la publicación internacional n.º 2005/105722 y similares, métodos similares de los mismos, o los métodos descritos en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999)", o combinando opcionalmente estos métodos. El producto de reacción puede purificarse mediante métodos de purificación generales tales como destilación a presión ordinaria o a presión reducida, una cromatografía de líquidos de alta resolución, cromatografía en capa fina o cromatografía en columna que usa gel de sílice o silicato de magnesio, lavado, recristalización o similares. Además, si es necesario puede someterse a un proceso tal como liofilización o similar.

El ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo que va a usarse en la presente invención no se limita a una sustancia sustancialmente pura y única, y puede contener impurezas (por ejemplo, subproductos derivados del proceso de producción, disolventes, materiales o similares, o productos de degradación) siempre que estén dentro del intervalo aceptable como producto a granel farmacéutico. El contenido en impurezas aceptable como producto a granel farmacéutico oscila dependiendo de si se usa el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, y también

oscila dependiendo de las impurezas contenidas. Por ejemplo, en el caso del ácido (2R)-2-propiloctanoico, es preferible que los metales pesados (por ejemplo, plomo, bismuto, cobre, cadmio, antimonio, estaño, mercurio o similares) sean de aproximadamente 20 ppm o menos, un isómero óptico en forma de S sea de aproximadamente el 1,49% en masa o menos, los disolventes residuales 2-propanol y heptano sean de aproximadamente 5000 ppm o menos en total, y la humedad sea de aproximadamente el 0,2% en masa o menos. Como ácido (2R)-2-propiloctanoico que va a usarse en la presente invención, es preferible particularmente un ácido (2R)-2-propiloctanoico que tiene una pureza óptica en exceso de aproximadamente el 99% e.e., en particular un ácido (2R)-2-propiloctanoico que tiene una pureza óptica del 99,3% e.e. o más.

La presente invención da a conocer ácido (2R)-2-propiloctanoico para su uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad cerebral funcional y/o inhibir el desarrollo de síntomas de la misma, que comprende administrar una cantidad eficaz de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo a un mamífero (por ejemplo, humano y no humano (por ejemplo, mono, oveja, ganado, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón o similares)), preferiblemente un ser humano (un paciente) (a continuación en el presente documento, abreviado a veces a el método de la presente invención), y un agente para prevenir o tratar una enfermedad cerebral funcional y/o inhibir el desarrollo de síntomas de la misma (a continuación en el presente documento, abreviado a veces a el agente de la presente invención) que va a usarse en tal método. En este sentido, la "prevención" según la presente invención significa prevenir la generación de una enfermedad cerebral funcional o mantenerla en un síntoma de primer grado cuando se produce; el "tratamiento" significa aliviar la enfermedad cerebral funcional; y la "inhibición del desarrollo de síntomas" significa detener la aceleración de los síntomas de la enfermedad cerebral funcional. Adicionalmente, por ejemplo, se incluye en "prevención" un significado de supresión de la generación de los siguientes ataques en enfermedades cerebrales funcionales en las que los ataques se generan periódica o irregularmente.

Según la presente invención, la enfermedad cerebral funcional puede ser cualquier enfermedad cuyas lesiones (cambios orgánicos) tales como degeneración de nervios o similares no se encuentran en los tejidos de nervios craneales. Los ejemplos de la enfermedad cerebral funcional incluyen trastornos somatomorfos [por ejemplo, trastorno de somatización, trastorno de conversión, hipocondría, trastorno de dolor, trastorno dismórfico corporal, disfunción autonómica somatomorfa, trastorno de dolor somatomorfo persistente o similares], trastornos de ansiedad [por ejemplo, ataque de pánico, trastorno de pánico (ansiedad paroxística episódica), fobia (trastorno de ansiedad fóbica) (por ejemplo, acrofobia, claustrofobia, fobia a las agujas, agorafobia, fobia social (trastorno de ansiedad social), fobia específica (aislada) o similares), trastorno anancástico (por ejemplo, pensamiento compulsivo, pensamiento recurrente, comportamiento amenazante (rito amenazante), pensamiento compulsivo mixto, comportamiento amenazante o similares), trastorno relacionado con el estrés (por ejemplo, trastorno de estrés posttraumático (TEPT), trastorno de estrés agudo, inmunosupresión inducida por el estrés, cefalea inducida por el estrés, fiebre inducida por el estrés, dolor inducido por el estrés, estrés operatorio, trastorno gastrointestinal asociado con el estrés, síndrome del intestino irritable o similares), trastorno de adaptación (por ejemplo, alteración emocional, trastorno de conducta, trastorno de ambos de estos, queja somática, aislamiento social, complicación en el estudio u ocupacional o similares), neurastenia, síndrome de desrealización, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de depresión y ansiedad mixto, ansiedad por una sustancia o trastorno somático o similares], trastornos de disociación [por ejemplo, amnesia disociativa, fuga disociativa (fuga), estupor disociativo, trastorno de trance y posesión, trastorno de movimiento disociativo, espasmo disociativo, entumecimiento disociativo y anestesia, trastorno de disociación mixto, trastorno de identidad disociativo, trastorno de despersonalización o similares], trastornos del estado de ánimo [por ejemplo, depresión (por ejemplo, depresión mayor, depresión leve, depresión moderada, depresión grave sin síntomas psicóticos, depresión grave con síntomas psicóticos o un episodio de los mismos, depresión de episodio único, depresión recurrente, depresión posparto, depresión inducida por abuso infantil, depresión senil, depresión enmascarada, depresión estacional o similares), manía (por ejemplo, hipomanía, manía sin síntomas psicóticos, manía con síntomas psicóticos o un episodio de los mismos o similares), trastorno bipolar (por ejemplo, episodio hipomaniaco, episodio de manía sin síntomas psicóticos, episodio de manía con síntomas psicóticos, episodio de depresión leve o moderada, episodio de depresión grave sin síntomas psicóticos, episodio de depresión grave con síntomas psicóticos, episodio mixto, uno en remisión o similares), trastorno de depresión recurrente (por ejemplo, episodio leve, episodio moderado, episodio grave sin síntomas psicóticos, episodio grave con síntomas psicóticos, uno en remisión o similares), trastorno distímico, trastorno ciclotímico, trastorno afectivo único, trastorno afectivo recurrente, queja indefinida, trastorno de disforia premenstrual, trastorno del estado de ánimo posparto, trastorno del estado de ánimo perimenopáusico, trastorno del estado de ánimo menopáusico o similares], comportamiento suicida, automutilación, trastorno de la personalidad [por ejemplo, trastorno de personalidad delirante, trastorno de personalidad esquizoide, trastorno de personalidad disocial, trastorno de personalidad inestable emocional, trastorno de personalidad impulsiva, trastorno de personalidad límite, otro trastorno de personalidad de inestabilidad emocional, trastorno de personalidad histriónica, trastorno de personalidad anancástica, trastorno de personalidad ansiosa (evitadora), trastorno de personalidad dependiente, cambio de personalidad duradero, ludopatía, incendiarismo patológico (piromanía), robo patológico (cleptomanía), tricotilomanía o similares], trastorno mental-sexual [por ejemplo, disfunción sexual (por ejemplo, trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de aversión sexual, disfunción sexual debida a un trastorno somático, disfunción sexual inducida por sustancias, disfunción del orgasmo, eyaculación precoz, vaginismo no orgánico, dispareunia no orgánica, hipersexualidad, psicosis puerperal o similares), trastorno de identidad de género (por ejemplo, transexualismo, travestismo de rol bisexual o similares), parafilia (por ejemplo, fetichismo, travestismo fetichista, pedofilia, exhibicionismo, inspeccionismo, masoquismo sexual, sadismo sexual o similares) o similares],

5 drogodependencia [por ejemplo, dependencia del alcohol, dependencia de opioides, dependencia de ansiolíticos, fármacos hipnóticos o sedantes, dependencia de cannabis (marihuana), dependencia de cocaína, dependencia de
 10 anfetamina, dependencia de otros fármacos psicoanalépticos incluyendo cafeína, dependencia de fármacos alucinógenos, dependencia de fenilciclidina, dependencia de cigarrillos, dependencia de disolventes volátiles, uso de
 15 nitrato volátil o similares y trastornos del comportamiento asociados con lo mismo (por ejemplo, intoxicación aguda, uso perjudicial, síndrome de dependencia, estado de abstinencia, estado de abstinencia con delirio, trastorno
 20 psicótico, síndrome amnésico, trastornos psicóticos tardío y residual, otros trastornos de comportamiento y mentales o similares), trastorno alimenticio [por ejemplo, anorexia nerviosa, anorexia nerviosa atípica, bulimia
 25 nerviosa, bulimia nerviosa atípica, trastorno alimenticio absurdo, hiperorexia, vómitos nerviosos o similares],
 30 trastorno del sueño no orgánico [por ejemplo, insomnio no orgánico, hipersomnio no orgánico, trastorno del horario de sueño-vigilia no orgánico, enfermedad de sonambulismo, terrores del sueño (terrores nocturnos), pesadilla,
 35 trastorno del sueño por fibromialgia o similares], síndrome de Munchhausen, trastorno intelectual (retraso mental) [por ejemplo, trastornos intelectuales leve, moderado, grave, profundo y otros (retraso mental) o similares], trastorno
 40 del desarrollo mental [por ejemplo, trastorno del desarrollo específico del habla y el lenguaje (por ejemplo, disartria del habla específica, trastorno del lenguaje expresivo, trastorno del lenguaje receptivo, afasia adquirida con epilepsia
 45 (síndrome de Landau-Kleffner) o similares), trastorno del desarrollo específico de la capacidad de aprendizaje (por ejemplo, dislexia específica, disgrafía específica, trastorno específico de la capacidad aritmética, trastorno mixto de
 50 la capacidad de aprendizaje o similares), trastorno del desarrollo específico de la función motora, trastorno del desarrollo específico mixto, trastorno pervasivo del desarrollo (por ejemplo, autismo, autismo atípico, síndrome de
 55 Rett, otro trastorno de desintegración del niño (infantil), trastorno hiperkinético relacionado con trastorno intelectual (retraso mental) y estereotípico del movimiento, síndrome de Asperger o similares), otros trastornos del desarrollo
 60 mental, o similares], alteración emocional y del comportamiento que se desarrolla generalmente en la fase infantil (juvenil) y la fase adolescente [por ejemplo, trastorno de hiperactividad (por ejemplo, trastorno por déficit de atención
 65 con hiperactividad, trastorno de conducta hiperkinética o similares), trastorno de conducta (por ejemplo, trastorno de conducta localizado en la familia, trastorno de conducta anti-social (antiagrupamiento), trastorno de conducta social
 (agrupamiento), trastorno desafiante y oposicionista o similares), alteración de emociones y conducta (por ejemplo, trastorno de conducta depresiva o similares), trastorno emocional que se desarrolla específicamente en la fase
 70 infantil (juvenil) (por ejemplo, trastorno de ansiedad por separación en la fase infantil (juvenil), trastorno de ansiedad
 75 fóbica en la fase infantil (juvenil), trastorno de ansiedad de la sociabilidad en la fase infantil (juvenil), trastorno de
 80 rivalidad fraternal o similares), trastorno de la función social que se desarrolla específicamente en la fase infantil (juvenil) y la fase adolescente (por ejemplo, mutismo selectivo, trastorno de vinculación reactiva en la fase infantil
 85 (juvenil), trastorno de vinculación de desinhibición en la fase infantil (juvenil), trastorno por tic, trastorno por tic
 90 transitorio, trastorno por tic vocal o motor crónico, un trastorno por tic que incluye tanto motor múltiple como vocal (síndrome de Gilles de la Tourette) o similares), otra alteración de las emociones y la conducta que se desarrolla
 95 específicamente en la fase infantil (juvenil) y la fase adolescente (por ejemplo, enuresis no orgánica, encopresis no
 orgánica, trastorno de succión en la fase lactante y fase infantil (juvenil), pica en la fase lactante y la fase infantil (juvenil), trastorno de movimiento estereotípico, tartamudez, trastorno de taquifemia o similares) o similares] y
 100 similares. Son adecuadas como enfermedades cerebrales funcionales entre estas diversas enfermedades, por
 105 ejemplo, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad o similares, y de manera particular, son más
 110 adecuadas depresión, trastorno del estado de ánimo menopáusico, trastorno del estado de ánimo perimenopáusico,
 115 trastorno de pánico, síndrome del intestino irritable, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático o
 120 similares.

45 Cuando se usa el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en la prevención o el tratamiento de una
 50 enfermedad mencionada anteriormente y/o en la inhibición del desarrollo de síntomas de la misma, su vía de
 administración puede ser o bien una administración oral o bien una administración parenteral. La administración
 55 parenteral puede ser, por ejemplo, una administración sistémica tal como administración intravenosa, o por ejemplo,
 una administración tópica tal como administración intratecal, administración percutánea o similares. La dosis del
 60 ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo puede ser cualquier dosis siempre que sea una dosis que muestre
 la eficacia para las enfermedades mencionadas anteriormente sin toxicidad significativa del ácido (2R)-2-
 65 propiloctanoico o una sal del mismo. En general, se usa dentro del intervalo de desde aproximadamente 1 mg hasta
 aproximadamente 5000 mg. En este sentido, cuando el método de administración se cambia tal como se describe en
 lo anterior, la dosis necesaria para obtener el efecto deseado también cambia, de modo que una dosis adecuada
 70 puede seleccionarse según el método de administración, cuando se administra el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una
 sal del mismo. Con respecto a la indicación aproximada de la dosis de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del
 mismo, por ejemplo, cuando el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo se administra por vía oral, la dosis
 75 de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo por vez es preferiblemente de desde aproximadamente 50 mg
 hasta aproximadamente 5000 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente
 2000 mg, preferiblemente de manera particular desde aproximadamente 300 mg hasta aproximadamente 1500 mg.
 80 Además, por ejemplo, cuando el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo se administra por vía intravenosa,
 la dosis de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo por vez es preferiblemente de desde aproximadamente
 50 mg hasta aproximadamente 2000 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 100 mg hasta
 85 aproximadamente 1500 mg, preferiblemente de manera particular desde aproximadamente 150 mg hasta
 aproximadamente 1200 mg. Además, por ejemplo, cuando el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo se
 90 administra por vía intratecal, la dosis de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo por vez es preferiblemente
 de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 1

mg hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente de manera particular desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg. Adicionalmente, por ejemplo, cuando el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo se administra por vía percutánea, la dosis de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo por vez es preferiblemente de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 500 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 50 mg. En este sentido, cuando se usa una sal de ácido (2R)-2-propiloctanoico, la dosis descrita en lo anterior como la cantidad de ácido (2R)-2-propiloctanoico es adecuada.

Particularmente, cuando el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo se administra por vía intravenosa, es preferible definir su dosis basándose en el peso corporal de un mamífero (por ejemplo, un ser humano, un animal no humano o similares, preferible un ser humano (un paciente)), con el fin de obtener un efecto adecuado para prevenir o tratar la enfermedad cerebral funcional mencionada anteriormente y/o inhibir el desarrollo de síntomas de la misma. En el caso de un paciente, por ejemplo, es preferible administrar por ejemplo de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 20 mg o similar a eso, y es más preferible administrar de desde aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 18 mg o similar a eso, por 1 kg de peso corporal del paciente. Ejemplos de dosis más ilustrativas incluyen aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 15 mg o aproximadamente 18 mg o similar, por 1 kg de peso corporal de un paciente. Los ejemplos de dosis más preferibles incluyen aproximadamente 4 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg o aproximadamente 12 mg o similar por 1 kg de peso corporal de un paciente. Particularmente, puede citarse que ejemplos de la dosis más preferible incluyen aproximadamente 8 mg o aproximadamente 10 mg o similar por 1 kg de peso corporal de un paciente.

Adicionalmente, cuando el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo se administra por vía intravenosa, puede administrarse mediante inyección intravenosa rápida de una vez o mediante administración continua intravenosa (preferiblemente infusión intravenosa) usando una jeringa, bolsa de infusión o similares. Al llevar a cabo la administración continua, es posible evitar efectos secundarios que acompañan al rápido aumento de su concentración en sangre. Según demande la ocasión, también es posible controlar la concentración en sangre o similar. En el caso de llevar a cabo administración continua, aunque el periodo de tiempo que se dedica a la administración no está particularmente limitado y puede cambiarse dependiendo del estado del mamífero (por ejemplo, un ser humano, un animal no humano o similares, preferible un ser humano (un paciente)) y otros motivos, por ejemplo, es preferiblemente de desde aproximadamente 0,5 horas (aproximadamente 30 minutos) hasta aproximadamente 3 horas (aproximadamente 180 minutos), preferiblemente de desde aproximadamente 0,5 horas (aproximadamente 30 minutos) hasta aproximadamente 1,5 horas (aproximadamente 90 minutos), preferiblemente de manera particular de aproximadamente 1 hora (aproximadamente 60 minutos), por administración.

Cuando el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo se administra a un mamífero (por ejemplo, un ser humano, un animal no humano o similares, preferible un ser humano (un paciente)) mediante el método de administración mencionado anteriormente, se usa una composición farmacéutica según la forma de administración respectiva.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que van a usarse para la administración mediante inyección (por ejemplo, administración intravenosa, administración intratecal o similares), las denominadas transfusiones, inyecciones o similares, pueden producirse disolviendo ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y sales metálicas generalmente usadas en inyecciones (por ejemplo, trifosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, carbonato de sodio, sulfito de sodio o similares) y un agente de ajuste del pH (por ejemplo, hidróxido de sodio o similar), así como aditivos tales como un estabilizante, un agente tensioactivo, un agente de tamponamiento, un solubilizante, un antioxidante, un agente antiespumante, un agente de tonicidad, un agente emulsionante, un agente de suspensión, un conservante, un agente calmante, un agente disolvente, un adyuvante de disolución y similares que se describen por ejemplo en "Iyakuhin Tenkabutsu Jiten" (editado por The Japanese Society of Pharmaceutical Additives) publicado en 2000 por Yakuji Nippo Sha, en un disolvente (por ejemplo, agua destilada para inyección o similar). Además, en el caso de transfusiones, además de estos agentes aditivos, también pueden usarse componentes generalmente usados en transfusiones tales como electrolitos (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de magnesio o similares), sacáridos (por ejemplo, glucosa, fructosa, sorbitol, manitol, dextrano o similares), aminoácidos de proteínas (por ejemplo, glicina, ácido aspártico, lisina o similares) y vitaminas (por ejemplo, vitamina B1, vitamina C o similares) y similares. Una composición farmacéutica de este tipo se produce y se prepara mediante esterilización en la etapa final o mediante un procesamiento aséptico. Adicionalmente, también puede usarse produciendo una preparación estéril, tal como una preparación secada por congelación, y disolviéndola en agua purificada esterilizada aséptica o esterilizada u otro disolvente, antes de su uso.

Adicionalmente, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que van a usarse en la administración oral, las denominadas preparaciones de administración oral, puede estar en cualquier forma farmacéutica siempre que éstas puedan administrarse por vía oral a un mamífero (por ejemplo, un ser humano, un animal no humano o similares, preferible un ser humano (un paciente)). Como preparación de administración oral que va a usarse en la presente invención, que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo, por ejemplo, son preferibles comprimidos, cápsulas, partículas finas, gránulos, polvos o similares, y particularmente son preferibles cápsulas, en

particular cápsulas blandas. Por ejemplo, preparaciones tales como comprimidos, partículas finas, gránulos y polvos pueden producirse usando ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y un excipiente generalmente usado (por ejemplo, sacarosa, lactosa, glucosa, almidón, manitol, sorbitol, celulosa, talco, ciclodextrina o similares), un aglutinante (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, 5 sacarosa, almidón o similares), un agente disgregante (por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, sal de calcio de carboximetilcelulosa o similares), un lubricante (por ejemplo, talco o similar) y similares. Además, por ejemplo, pueden producirse cápsulas blandas recubriendo ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo con una vaina de cápsula generalmente usada. Puede producirse la vaina de cápsula usando una base de cápsula [por ejemplo, una proteína (por ejemplo, gelatina, colágeno o similares), un polisacárido (por ejemplo, almidón, amilosa, ácido 10 poligalacturónico, agar, carragenanos, goma de acacia, goma gellan, goma xantana, pectina, ácido alginico o similares), un plástico biodegradable (por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(ácido hidroxibutírico), poli(ácido glutámico) o similares), grasa hidrogenada (por ejemplo, triglicérido y diglicérido de un ácido graso de cadena media o similares) o similares] y un plastificante [por ejemplo, un sacárido (por ejemplo, azúcar simple, sacarosa, jarabe de almidón o similares), un alcohol de azúcar (por ejemplo, sorbitol, xilitol, manitol o similares), a alcohol polihidroxilado (por ejemplo, glicerol, etilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol o similares) o similares] como componentes 15 esenciales y usando, según demande la ocasión, un compuesto químico de aroma (por ejemplo, aceite de menta, aceite de canela, esencia de frutas y aromatizante de fresa o similar, o similares), un antiséptico (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo, p-hidroxibenzoato de propilo o similares), un pigmento (por ejemplo, amarillo n.º 4, amarillo n.º 5, rojo n.º 3, azul n.º 1, clorofilina de cobre o similares), un agente opacificante (por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo o similares), un agente de ajuste de la solubilidad (por ejemplo, acetato-ftalato de celulosa, una sal de metal alcalino de hidroxipropilmetilcelulosa, una sal de metal alcalino de acetato-succinato de hidroximetilcelulosa, sal alcalina de ácido alginico, sal de metal alcalino de poli(ácido acrílico), metilcelulosa, carboximetilcelulosa, caseína, colágeno, polvo de agar, poli(alcohol vinílico), pectina o similares) y similares.

25 Adicionalmente, la composición farmacéutica que va usarse en administración percutánea, la denominada preparación de administración percutánea, puede estar en cualquier forma farmacéutica, siempre que éstas puedan administrarse por vía percutánea a un mamífero (por ejemplo, un ser humano, un animal no humano o similares, preferible un ser humano (un paciente)). Los ejemplos de la preparación de administración percutánea que va usarse en la presente invención incluyen aerosoles líquidos, lociones, ungüentos, cremas, geles, soles, aerosoles, 30 cataplasmas, emplastos y tiritas. En estas composiciones, el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y una base de aceite que se usa generalmente en preparaciones externas [por ejemplo, un aceite vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva o similares), ceras (por ejemplo, cera carnaúba, cera de abejas o similares), hidrocarburos superiores (por ejemplo, vaselina blanca, parafina líquida, plastibase o similares), un ácido graso (por ejemplo, ácido esteárico, ácido palmítico o similares) y un éster del mismo, alcoholes superiores, (por ejemplo, cetanol o similares), silicios (por ejemplo, líquido de silicio, goma de silicio o similares) o similares], una base soluble en agua [por ejemplo, poli(alcohol vinílico), polímero de carboxivinilo, una disolución o hidrogel de alto peso molecular de derivado de celulosa o similar, polietilenglicol (macrogol), un copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, etanol, glicerol o similares], un adhesivo que va usarse en tiritas [por ejemplo, un adhesivo de caucho sintético (por ejemplo, un copolímero de éster de ácido 40 metacrílico, un adhesivo de caucho natural, un isopreno sintético o similares), un adhesivo de polímero de silicio o similares], una base de película [por ejemplo, polietileno, polipropileno, un copolímero de polietileno-acetato de vinilo, PET, una lámina de aluminio o similares], una base de gel [por ejemplo, agar seco, gelatina, hidróxido de aluminio, ácido silícico o similares], o una base de emulsión en la que un tensioactivo [por ejemplo, un tensioactivo aniónico (por ejemplo, un ácido graso, saponina, sarcósido de ácido graso, un éster de ácido sulfúrico de alcohol, un éster de ácido fosfórico de alcohol o similares), un tensioactivo catiónico (por ejemplo, una sal de amonio cuaternario, una amina heterocíclica o similares), un tensioactivo anfólico (por ejemplo, una alquilbetaina, lisolectina o similares), un tensioactivo no iónico (por ejemplo, un polioxietileno alquil éter, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano, un éster de ácido graso de sacarosa o similares), o similares] o similares se añaden a la base de aceite y base soluble en agua, y se usan los mismos. Además, según demande la ocasión, también pueden 50 añadirse agentes aditivos generalmente usados, tales como un tensioactivo [por ejemplo, un tensioactivo aniónico (por ejemplo, un ácido graso, saponina, sarcósido de ácido graso, un éster de ácido sulfúrico de alcohol, un éster de ácido fosfórico de alcohol o similares), un tensioactivo catiónico (por ejemplo, una sal de amonio cuaternario, una amina heterocíclica o similares), un tensioactivo anfólico (por ejemplo, una alquilbetaína, lisolectina o similares), un tensioactivo no iónico (por ejemplo, un polioxietileno alquil éter, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano, un éster de ácido graso de sacarosa o similares), o similares], un espesante [por ejemplo, un derivado de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa o similares), un poli(ácido carboxílico) (por ejemplo, poli(ácido acrílico) un copolímero de metoximetileno-anhidrido maleico o similares), un polímero soluble en agua no iónico (por ejemplo, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico) o similares), un agente estabilizante [por ejemplo, un antioxidante (por ejemplo, ácido ascórbico, piro-sulfito de sodio similares), un agente quelante (por ejemplo, EDTA o similares) o similares], un agente de ajuste del pH [por ejemplo, un tampón fosfato, hidróxido de sodio o similares], un conservante [por ejemplo, parabenos, una sal de amonio cuaternario de alquilo (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio o similares) o similares], un compuesto auxiliar de aceleración de la absorción [por ejemplo, un ácido graso y sus ésteres (por ejemplo, ácido oleico, miristato de isopropilo o similares), fosfolípidos (por ejemplo, fosfatidilcolina y similares), terpenos (por ejemplo, limoneno o similares), azacicloalcanos (por ejemplo, Azone (nombre comercial, fabricado por Nelson Research) o similares) o similares] y similares]. Estas preparaciones de administración percutánea que comprenden ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo pueden producirse de 65

la manera habitual usando las diversas bases, adhesivos u otros agentes aditivos mencionadas anteriormente que se añaden según demande la ocasión.

5 Los aerosoles líquidos, lociones, soles o aerosoles pueden producirse disolviendo o dispersando ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en disolvente tal como agua, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, etanol y glicerol. Adicionalmente, los agentes aditivos mencionados anteriormente también pueden usarse según demande la ocasión.

10 Los ungüentos o cremas pueden producirse mezclando ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo con las base soluble en agua mencionada anteriormente, la base de aceite mencionada anteriormente y/o disolvente generalmente usado en dicho campo técnico tal como agua o un aceite vegetal, y aplicando un tratamiento de emulsificación añadiendo un tensioactivo según demande la ocasión. Adicionalmente, los agentes aditivos mencionados anteriormente también pueden añadirse según demande la ocasión.

15 El cataplasma, los emplastos o las tiritas pueden producirse recubriendo una disolución que contiene ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y el adhesivo mencionado anteriormente (puede contener los aditivos mencionados anteriormente según demande la ocasión) sobre la base de película mencionada anteriormente y aplicando un tratamiento de reticulación y operación de secado según demande la ocasión.

20 Los geles pueden producirse vertiendo una disolución que contiene ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo y la base de gel mencionada anteriormente (puede contener aditivos mencionados anteriormente según demande la ocasión) en un molde y aplicando un tratamiento de reticulación y operación de secado según demande la ocasión.

25 Cuando se usan estas composiciones farmacéuticas como agente para prevenir o tratar una enfermedad cerebral funcional y/o inhibir el desarrollo de síntomas de la misma, el periodo de administración de las composiciones farmacéuticas puede ser cualquier periodo, por ejemplo, cuando se espera su efecto preventivo, hasta que se suprime sustancialmente la aparición de la enfermedad cerebral funcional; por ejemplo, cuando se espera su efecto terapéutico, hasta que se completa sustancialmente el tratamiento; o por ejemplo cuando se espera su efecto inhibitorio del desarrollo de síntomas, hasta que se inhibe sustancialmente el desarrollo de síntomas. Además, según demande la ocasión, estos fármacos pueden administrarse de manera intermitente disponiendo un intervalo de interrupción apropiado. En la administración intermitente, es preferible que el intervalo de interrupción sea de 1 día o más y 30 días o menos. Por ejemplo, puede ser una administración intermitente cada dos días, una administración intermitente de 2 días de administración y 1 día de intervalo de interrupción, una administración intermitente de 5 días de administración continua y 2 días de intervalo de interrupción, o similares, o una administración intermitente que usa un método de calendario (por ejemplo, el caso de comprimidos se denomina comprimidos calendario). Adicionalmente, por ejemplo, se llevan a cabo aproximadamente 2 ó 3 veces por semana de administración en el caso de administración intratecal.

40 Puede citarse que los ejemplos del periodo de administración ilustrativo del agente de la presente invención incluyen, en el caso de administración oral o administración percutánea, desde 1 día hasta 5 años o similar, preferiblemente desde 1 día hasta 1 año o similar, más preferiblemente desde 1 día hasta 6 meses o similar y preferiblemente de manera particular desde 1 día hasta 2 meses o similar. Además, en el caso de administración intravenosa por ejemplo, desde 1 día hasta 100 días y similar, preferiblemente desde 1 día hasta 10 días o similar, más preferiblemente desde 1 día hasta 7 días o similar, lo más preferiblemente 7 días o similar. Además, en el caso de administración intratecal por ejemplo, los ejemplos del periodo de administración ilustrativo incluyen desde 1 día hasta 3 años o similar, preferiblemente desde 1 día hasta 1 año o similar, más preferiblemente desde 1 día hasta 6 meses o similar, lo más preferiblemente desde 1 día hasta 3 meses o similar.

50 Los ejemplos de la frecuencia de administración por día durante estos periodos de administración incluyen, en el caso de las formas de administración de administración oral y administración intravenosa, desde una vez hasta 5 veces o similar, preferiblemente desde una vez hasta 3 veces o similar, más preferiblemente desde una vez hasta dos veces o similar y lo más preferiblemente una vez o similar. En el caso de administración intratecal, aunque aproximadamente una o dos veces al día de administración puede no tener problemas, es más preferible administrar de manera intermitente tal como se describió en lo anterior. Adicionalmente, en el caso de administración percutánea, puede esperarse una ventaja para controlar la concentración en sangre. La administración del agente puede interrumpirse en el momento de generación de fenómenos perjudiciales, generalmente denominados efectos secundarios. Por tanto, también puede decirse que es una forma de administración que los pacientes pueden usar fácilmente.

60 La composición farmacéutica que va usarse en la presente invención que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo puede usarse como una preparación única o también puede usarse en combinación con otro agente, un método terapéutico (por ejemplo, orientación psicopedagógica o similares) o similares usados en el tratamiento de una enfermedad cerebral funcional.

65 Cuando se usa una composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo en combinación con otro fármaco, puede administrarse como una forma de un fármaco de combinación en la que se

formulan ambos componentes en una preparación o puede usarse como una forma en la que estos se administran como preparaciones separadas. La administración como preparaciones separadas incluye administración simultánea y administración en tiempo diferente. Los ejemplos del otro fármaco que va usarse en combinación incluyen un fármaco ansiolítico (por ejemplo, un fármaco ansiolítico de benzodiazepina, un fármaco ansiolítico de tienodiazepina, un fármaco ansiolítico distinto de benzodiazepina, un agonista de serotonina, un antagonista de CRF, un antagonista de taquicinina NK1, un ligando de MBR o similares), un antidepresivo (por ejemplo, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un liberador de monoamina, un inhibidor de monoamino oxidasa (MAO), un inhibidor de la recaptación de monoaminas (ISRS, IRSN), un antagonista de CRF, un antagonista de taquicinina NK1, un antagonista de neurotensina, un psicoanaléptico, un fármaco ansiolítico, un fármaco antipsicótico o similares), un fármaco antiparkinsoniano (por ejemplo, un agente anticolinérgico, un agonista del receptor de dopamina, un inhibidor de monoamino oxidasa (MAO) o similares), un agente antiesquizofrénico (por ejemplo, un antagonista del receptor de dopamina o similares), un antiepiléptico (por ejemplo, un agente antiepiléptico barbitúrico, un agente antiepiléptico de hidantoína o similares), un agente antialodínico, un agente antiasmático (por ejemplo, un broncodilatador, un agonista de receptores α , un agonista de receptores β_2 , un derivado de xantina, un esteroide inhalante, un agente anticolinérgico, un inhibidor de 5-lipoxigenasa o similares), un agente antiúlceras (por ejemplo, un inhibidor del factor hóstil, un fármaco anti-pepsina, un antiácido, un bloqueante del receptor de histamina H2, un fármaco anti-gastrina, un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista muscarínico, un agente anticolinérgico, un potenciador del factor protector, un derivado de prostaglandina o similares), un fármaco antidiarreico (por ejemplo, un fármaco antidiarreico, un estimulante de receptores de opioides μ o similares), un purgante (por ejemplo, un catártico a granel, un catártico de solución salina, un catártico irritante, una resina poliacrílica de afinidad o similares), un fármaco hipotensor (por ejemplo, un bloqueante de calcio, un bloqueante de receptores β , un bloqueante del receptor α_1 , un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina II o similares), un fármaco antiarrítmico (por ejemplo, un bloqueante de canales de sodio, un bloqueante de receptores β , un receptor de canal de potasio, un bloqueante de calcio o similares), un agente cardiotónico (por ejemplo, un inhibidor de fosfodiesterasa, un glicósido cardiaco, un agonista de receptores β o similares), un agente para tratar alteraciones urinarias (por ejemplo, un agente de tratamiento de poliuria, un agente anticolinérgico, un agonista muscarínico (antagonista), un antagonista de taquicinina NK1, un antagonista de NK2 o similares), un agente que controla la función de los órganos digestivos y/o un potenciador del movimiento del tubo digestivo (por ejemplo, un antiflatulento, un antagonista de CCK-A, un antagonista de neurotensina, un agonista de receptores de opioides, un agonista muscarínico y un agonista de 5-HT4, un antagonista de 5-HT3 o similares) o similares.

Los ejemplos del antagonista de 5-HT3 incluyen (clorhidrato de) alosetrón o similares.

Los ejemplos del agonista 5-HT4 incluyen (maleato de) tegaserod, cisaprida, citrato de mosaprida o similares.

Los ejemplos del bloqueante del receptor α_1 incluyen AIO-8507L, indoramina, urapidil, silodosina, naftopidil, mesilato de doxazosina, clorhidrato de alfuzosina, clorhidrato de tamsulosina, clorhidrato de terazosin, clorhidrato de bunazosina, clorhidrato de prazosina o similares.

Los ejemplos del agonista de receptores α incluyen clorhidrato de midodrina o similares.

Los ejemplos del agonista del receptor β_2 incluyen AR-C68397, AR-C89855, KUL-7211, KUR-1246, R,R-formoterol, S-1319, epinefrina, xinafoato de salmeterol, tulobuterol, bambuterol, formoterol, fumarato de formoterol, levosalbutamol, clorhidrato de clenbuterol, clorhidrato de dipivefrina, clorhidrato de dopexamina, clorhidrato de trimetoquinol, clorhidrato de pirbuterol, clorhidrato de procaterol, clorhidrato de mabuterol, clorhidrato de ritodrina, tartrato de meladrina, bromhidrato de fenoterol, sulfato de isoproterenol, sulfato de orciprenalina, sulfato de clorprenalina, sulfato de salbutamol, sulfato de terbutalina, sulfato de hexoprenalina o similares.

Los ejemplos del bloqueante de receptores β incluyen maleato de timolol, clorhidrato de befunolol, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de betaxolol, atenolol, nadolol, nipradilol, pindolol, fumarato de bisoprolol, malonato de bopindolol, clorhidrato de acebutolol, clorhidrato de alprenolol, clorhidrato de indenolol, clorhidrato de oxprenolol, clorhidrato de celiprolol, clorhidrato de tilisolol, clorhidrato de bucumolol, clorhidrato de bufetolol, clorhidrato de bupranolol, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de betaxolol, tartrato de metoprolol, sulfato de penbutolol o similares.

Los ejemplos del antagonista del receptor de angiotensina II incluyen losartán (potasio), candesartán (cilexetilo), valsartán, irbesartán, olmesartán (medoxomilo), telmisartán o similares.

Los ejemplos del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina incluyen alacepril, clorhidrato de imidapril, clorhidrato de quinapril, clorhidrato de temoapril, clorhidrato de delapril, clorhidrato de benazepril, captopril, trandolapril, perindopril erbumina, maleato de enalapril, lisinopril y similares.

Los ejemplos del agonista de receptores de opioide incluyen opio, polvo de opio de ipecac, clorhidratos de alcaloides del opio, inyección de atropina y alcaloides del opio, inyección de escopolamina y alcaloides, sulfato de morfina,

- 5 clorhidrato de morfina, inyección de atropina y morfina, clorhidrato de etilmorfina, inyección de oxycodona compuesta inyección de atropina y oxycodona compuesta, fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, oximetebanol, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de petidina, citrato de fentanilo, pentazocina, clorhidrato de pentazocina, clorhidrato de tramadol, tartrato de butorfanol, clorhidrato de buprenorfina, bromhidrato de eptazocina, fentanilo o similares.
- 10 Los ejemplos del bloqueante de calcio incluyen nifedipino, clorhidrato de benidipino, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamilo, nisoldipino, nitrendipino, clorhidrato de bepridil, besilato de amlodipino, clorhidrato de lomerizina, clorhidrato de efonidipino o similares.
- 15 Los ejemplos del derivado de xantina incluyen aminofilina, teofilina, doxofilina, dipamfilina, diprofilina o similares.
- Los ejemplos del agonista de serotonina incluyen sumatriptán, succinato de sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán, benzoato de rizatriptán, eletriptán, bromhidrato de eletriptán, almotriptán, frovatriptán o similares.
- 20 Los ejemplos del fármaco ansiolítico de tienodiazepina incluyen etizolam, clotiazepam o similares.
- Los ejemplos del agonista de receptor de dopamina incluyen L-dopa, amantadina, cabergolina, talipexol, pergolida, pramipexol, bromocriptina o similares.
- 25 Los ejemplos del bloqueante de canales de sodio incluyen ajmalina, clorhidrato de aprindina, clorhidrato de amiodarona, disopiramida, fosfato de disopiramida, clorhidrato de pilsicainida, clorhidrato de pirmenol, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de propafenona, acetato de flecainida, clorhidrato de mexiletina, clorhidrato de lidocaína, lidocaína o similares.
- 30 Los ejemplos del antiepiléptico incluyen acetazolamida, acetilfeneturida, etosuximida, etotoína, carbamazepina, clonazepam, clobazam, diazepam, sultiame, zonisamida, trimetadiona, nitrazepam, valproato, valproato de sodio, fenitoína, fenobarbital, fenobarbital sódico, primidona, metarbital, mefobarbital, un inhibidor de anhidrasa carbónica o similares.
- 35 Los ejemplos del bloqueante del receptor de histamina H2 incluyen famotidina, ranitidina, cimetidina, roxatidina o similares.
- Los ejemplos del derivado de prostaglandina incluyen ornoprostil, misoprostol, enprostil o similares.
- 40 Los ejemplos del inhibidor de la bomba de protón incluyen omeprazol, lansoprazol, rabeprazol sódico o similares.
- Los ejemplos del fármaco ansiolítico de benzodiazepina incluyen alprazolam, oxazepam, oxazolam, cloxazolam, clorazepato dipotásico, clordiazepóxido, diazepam, tofisopam, triazolam, prazepam, fludiazepam, flutazolam, flutoprazepam, bromazepam, mexazolam, medazepam, loflazepato de etilo, lorazepam o similares.
- 45 Los ejemplos del inhibidor fosfodiesterasa incluyen cilomilast (nombre comercial "Ariflo") (Pre-reg; 200408, IDdb3), roflumilast (BY-217) (Pre-reg; 200408, IDdb3), arofilina (PIII; 200408, IDdb3), OPC-6535 (PIII; 200408, IDdb3), ONO-6126 (PII; 200408, IDdb3), IC-485 (PII; 200408, IDdb3), AWD-12-281 (PII; 200408, IDdb3), CC-10004 (PII; 200408, IDdb3), CC-1088 (PII; 200408, IDdb3), KW-4490 (PII; 200408, IDdb3), lirimilast (PII; 200408, IDdb3), ZK-117137 (PII; 200408, IDdb3), YM-976 (PI; 200408, IDdb3), BY-61-9987 (PI; 200408, IDdb3), CC-7085 (PI; 200408, IDdb3), CDC-998 (PI; 200408, IDdb3), MEM-1414 (PI; 200408, IDdb3), ND-1251 (PI; 200408, IDdb3), Bay 19-8004, D-4396, PD-168787, atizoram (CP-80633) (NoDevRep; 200408, IDdb3), cipamfilina (BRL-61063) (NoDevRep; 200408, IDdb3), rolipram (suspendido; 200408, IDdb3), NIK-616 (suspendido; 200408, IDdb3), SCH-351591 (suspendido; 200408, IDdb3), V-1 1294A (suspendido; 200408, IDdb3) o similares.
- 50 Los ejemplos del antagonista muscarínico incluyen pirenzepina o similares.
- Los ejemplos del inhibidor de monoaminoxidasa (MAO) incluyen clorhidrato de safrazina, clorhidrato de selegilina, deprenil, riluzol, remacemida o similares.
- 55 Los ejemplos del inhibidor de la recaptación de monoaminas (ISRS, IRSN) incluyen (clorhidrato de) trazodona, (maleato de) fluvoxamina, (clorhidrato de) milnaciprán o similares.
- 60 Los ejemplos de los catárticos de solución salina incluyen sulfato de magnesio, óxido de magnesio o similares.
- Los ejemplos del esteroide inhalante incluyen dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ciclesonida, paromitionato de dexametasona, furoato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, suleptanato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, ST-126P o similares.
- 65

- Los ejemplos del fármaco antiagregador incluyen proglumida, osetaxina o similares.
- Los ejemplos del agente anticolinérgico incluyen trihexifenidilo, clorhidrato de trihexifenidilo, biperideno, clorhidrato de biperideno o similares.
- 5 Los ejemplos del fármaco antiemético incluyen sucralfato o similares.
- Los ejemplos del fármaco antipsicótico incluyen clofekon, espiperona, sulpirida, zotepina, timiperona, decanoato de haloperidol, decanoato de flufenazina, haloperidol, pimozida, propericiazina, bromperidol, perfenazina, maleato de levomepromazina, clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de tioridazina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de mosapramina, un antagonista de dopamina y serotonina o similares.
- 10 Los ejemplos del fármaco ansiolítico incluyen γ -orizanol, alprazolam, etizolam, oxazepam, oxazolam, citrato de tandospirona, clonazepam, clorhidrato de clonazepam, clorhidrato de clordiazepóxido, diazepam, tofisopam, triazolam, maleato de hidroxizina, clorhidrato de hidroxizina, prazepam, fludiazepam, flutazolam, flutoprazepam, flunitrazepam, bromazepam, mexazolam, medazepam, loflazepato de etilo, lorazepam o similares.
- 15 Los ejemplos del agente antialérgico incluyen salicilato de difenhidramina, difenidol, clorhidrato de difenidol, betahistina, mesilato de betahistina, perfenazina, clorhidrato de perfenazina, clorhidrato de clorpromazina, bicarbonato de sodio o similares.
- 20 Los ejemplos del antidepresivo tricíclico incluyen clorhidrato de amitriptilina, amitriptilina, clorhidrato de imipramina, imipramina, clorhidrato de clomipramina, clomipramina, clorhidrato de dosulepina, clorhidrato de nortriptilina, nortriptilina, clorhidrato de lofepramina, maleato de trimipramina, amoxapina, clorhidrato de desipramina, desipramina o similares.
- 25 Los ejemplos del catártico irritante incluyen picosulfato, lactulosa, aceite de ricino, Senna, ruibarbo o similares.
- Los ejemplos del antidepresivo tetracíclico incluyen clorhidrato de mianserina, mianserina, clorhidrato de maprotilina, maprotilina, maleato de setiptilina o similares.
- 30 Los ejemplos del antiácido incluyen silicato de aluminio, gel de hidróxido de aluminio secado, óxido de magnesio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio o similares.
- 35 Los ejemplos del psicoanaléptico incluyen clorhidrato de metilfenidato, pemolina o similares.
- Los ejemplos del fármaco ansiolítico distinto de benzodiazepina incluyen citrato de tandospirona, clorhidrato de hidroxizina o similares.
- 40 Los ejemplos del catártico a granel incluyen metilcelulosa, carmelosa, lactulosa o similares.
- Los ejemplos del potenciador del factor protector incluyen L-glutamina, sulfonato de azuleno de sodio, aceglutamida de aluminio, alginato de sodio, aldioxa, ecabet sódico, egualen sódico, enprostil, ornoprostil, gefarnato, sucralfato, sulpirida, sofalcona, teprenona, troxipida, plaunotol, polaprezinc, maleato de irsogladina, misoprostol, cloruro de sulfonio de metilmetionina, malato de cleboprida, rebamipida, clorhidrato de cetraxato, clorhidrato de benexato betadex o similares.
- 45 Los fármacos mencionados anteriormente que van a usarse en combinación con la composición farmacéutica que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo son ejemplos y no se limitan a los mismos. El método de administración de estos fármacos que van a usarse en combinación no está particularmente limitado y puede ser o bien administración oral o bien administración parenteral. Adicionalmente, estos fármacos pueden administrarse en combinación con dos o más especies opcionales. Se incluyen en estos fármacos no sólo los que se han encontrado hasta la fecha basándose en el mecanismo mencionado anteriormente sino también los que se encontrarán en el futuro.
- 50 Pruebas farmacológicas
- 55 Como pruebas farmacológicas distintas de las que se describen en los ejemplos, por ejemplo, existen métodos que se muestran a continuación. Mediante estos métodos, pueden demostrarse los efectos del ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo sobre enfermedades cerebrales funcionales. En los siguientes métodos, pueden añadirse modificaciones para mejorar la precisión y/o sensibilidad de la evaluación examinando diversas condiciones de prueba, con el fin de lograr una evaluación apropiada de la actividad farmacológica del ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.
- 60 Ejemplo de prueba 1: Prueba del laberinto en forma de cruz elevado con carga de estrés por inmersión en agua
- 65

Se colocan dos brazos abiertos de la misma longitud (50 x 10 cm) y dos brazos cerrados de la misma longitud (50 x 10 cm) (se fija una pared de 30 cm) cruzados en un ángulo recto a una altura de 50 cm desde el suelo y se usan como aparato de laberinto en forma de cruz elevado. Se efectúa una iluminación constante sujetando luces blancas a 70 cm sobre ambos brazos abiertos.

5 Usando una piscina (40 x 30 x 38 cm) cargada con agua de 22°C a una profundidad de 25 cm, se cargan 120 segundos de natación forzada sobre ratas SD de 7 semanas de edad (Charles River Japan). Tras 9 minutos de la carga de estrés por inmersión en agua, se deja que las ratas descansen en una parte central del aparato, y se analiza el comportamiento de las ratas durante 5 minutos mediante un sistema de análisis de rastreo del comportamiento automático (EthoVision versión 3.0, Noldus Information Technology) para calcular su tiempo de estancia (segundos) en los brazos abiertos.

10 En este sentido, las ratas del grupo control no se someten a la carga de estrés por inmersión en agua. Además, se administra por vía oral un vehículo al grupo de tratamiento con vehículo 1 hora antes del inicio de la prueba, y se administra un fármaco de prueba de diversas concentraciones al grupo de tratamiento con fármaco de prueba.

15 Como resultado, el ácido (2R)-2-propiloctanoico como fármaco de prueba prolonga el tiempo de estancia en los brazos abiertos en comparación con el grupo de tratamiento con vehículo. Basándose en este resultado, puede demostrarse que el ácido (2R)-2-propiloctanoico tiene actividad ansiolítica.

20 Ejemplo de prueba 2: Prueba de confirmación de la actividad antiestrés

Se carga un estrés psicológico sobre ratas macho Wistar usando el método de B. Bonaz (Brain Res., vol. 641, pags. 21-28, 1994). Se carga agua hasta una profundidad de aproximadamente 10 cm en un recipiente que tiene una plataforma en el centro. Se inicia la carga de estrés 30 minutos tras la administración oral del vehículo o el fármaco de prueba, y se cuenta el número de defecaciones 1 hora después de eso. Las ratas sin administración y sin carga de estrés apenas muestran defecaciones. Por otro lado, se encuentran defecaciones significativas en el grupo cargado con estrés tratado con vehículo. Sin embargo, el ácido (2R)-2-propiloctanoico como fármaco de prueba reprime significativamente el número de defecaciones en comparación con el grupo de tratamiento con vehículo. Basándose en este resultado, puede demostrarse que el ácido (2R)-2-propiloctanoico tiene actividad antiestrés.

30 Ejemplo de prueba 3: Prueba de indefensión aprendida en ratas

Se lleva a cabo una prueba de indefensión aprendida usando una caja de transporte de tipo de dos caminos que está dividida en dos por una compuerta que puede abrirse y cerrarse de modo que es posible el desplazamiento a derecha e izquierda. Se usan ratas macho Wistar en la prueba, y se lleva a cabo un entrenamiento de choque en el 1º día de la prueba. Se lleva a cabo el entrenamiento de choque poniendo las ratas en el aparato en una condición de no poder escapar cerrando la puerta, y aplicando un choque eléctrico (10 segundos x 90 veces, intervalos de 2 segundos) a través de una rejilla en el suelo. En este sentido, las ratas del grupo control no se tratan con el choque eléctrico y se les deja libres en el aparato durante el mismo periodo de tiempo. Se lleva a cabo una prueba de escape tras 24 horas del entrenamiento de choque. Se lleva a cabo la prueba de escape poniendo las ratas en el aparato en una condición de poder escapar abriendo la compuerta, y tras 5 minutos de adaptación, aplicando una estimulación con luz y una estimulación con sonido (estimulación condicional) simultáneamente durante 5 segundos y aplicando posteriormente un choque eléctrico (estimulación no condicional) durante 10 segundos. Considerando un caso en el que no escapan y reciben continuamente el choque eléctrico cuando fracasan en escapar, se repitió este ensayo 40 veces (intervalos de 5 segundos), y se analiza el comportamiento de las ratas mediante un software de análisis del comportamiento (MED-PC versión 1.16).

45 En este sentido, se administran por vía oral el vehículo y el fármaco de prueba una vez al día durante 6 días y se administran además 1 hora antes del entrenamiento de choque en el 7º día.

50 Como resultado, el ácido (2R)-2-propiloctanoico como fármaco de prueba inhibe el aumento del número de fracasos en escapar que se encuentra en el grupo de tratamiento con vehículo. Basándose en el resultado, puede demostrarse que el ácido (2R)-2-propiloctanoico tiene actividad antidepresión.

55 Ejemplo de prueba 4: Examen de actividades antidepresión y ansiolítica en ratas bulbectomizadas del olfato

<4-1> Preparación de ratas bulbectomizadas del olfato

60 Se usan ratas macho Wistar en la prueba. Se fija la cabeza de cada rata bajo anestesia con pentobarbital sódico a un aparato estereotáxico cerebral, se realiza una incisión en la piel de la cabeza y entonces se abren orificios en las regiones del bulbo olfativo izquierdo y derecho usando un taladro dental para succionar y eliminar los bulbos olfativos izquierdo y derecho usando un aspirador. Se sutura la piel de la cabeza después de eso. En este sentido, no se llevan a cabo la succión y eliminación de los bulbos olfativos en el grupo de operación simulada, y se sutura la piel de la cabeza tras la apertura de orificios en las regiones del bulbo olfativo izquierdo y derecho. Se ponen las ratas tras la extracción de los bulbos olfativos en una serie de cinco jaulas de acero inoxidable, cada una de las

cuales está dividida en dos partes con un tablero acrílico para producir espacios de crianza individuales, y se criaron individualmente durante 2 semanas en condición de oscuridad, y entonces se sometieron a las siguientes pruebas de <4-2> y <4-3>.

5 <4-2> Influencia sobre la puntuación hiperemocional

Se administran por vía oral el vehículo y fármaco de prueba una vez al día repetidamente durante 7 días. Se lleva a cabo la evaluación en un entorno tranquilo, antes del agrupamiento y en el 1º y 7º días tras la administración del fármaco de prueba. Se puntúa el grado de irritabilidad según los criterios de evaluación mostrados a continuación, antes del agrupamiento y antes de la administración de 7 días de la administración de fármaco de prueba, y tras 1 hora de la administración de la administración de fármaco de prueba de 1 día y 7 días.

(Criterios de evaluación para la hiperemocionalidad)

15 A: Reacción a una varilla empujada hacia la nariz (0: sin reacción, 1: interés en el objeto, 2: comportamiento evasivo o protector hacia el objeto, 3: comportamiento ofensivo tal como morder, 4: comportamiento ofensivo vigoroso);

20 B: Reacción cuando se sopla aire (0: sin reacción, 1: el cuerpo simplemente se mueve ligeramente, 2: reacción de asombro, 3: muestra una reacción de asombro significativa pero no salta, 4: muestra una reacción de asombro significativa y salta);

25 C: Resistencia a la captura y manipulación (0: sin resistencia, relajación muscular significativa, 1: la captura y manipulación son fáciles, 2: la captura y manipulación son fáciles, pero con ligera tensión muscular, 3: muestra tensión muscular, la captura y manipulación son difíciles de realizar, 4: la captura es notablemente difícil, tensión muscular considerable);

30 D: Reacción cuando se pellizca la cola con unas pinzas (0: sin reacción, 1: interés en el objeto, 2: comportamiento evasivo o protector hacia el objeto, 3: comportamiento ofensivo tal como morder, 4: comportamiento ofensivo vigoroso);

E: Chillido durante las pruebas (A a D) (0: sin chillido, 1: algunas veces chilla, 2: chilla violentamente).

35 Como resultado, el ácido (2R)-2-propiloctanoico como fármaco de prueba inhibe el desarrollo de la hiperemocionalidad que se encuentra en el grupo tratado con vehículo. Basándose en el resultado, puede demostrarse que el ácido (2R)-2-propiloctanoico tiene actividad antidepresión.

<4-3>Influencia sobre el comportamiento ansiolítico en un laberinto en forma de cruz elevado

40 Se usa en la prueba un aparato de laberinto en forma de cruz elevado que consiste en un brazo abierto sin pared y un brazo cerrado que tiene una pared. En este sentido, el aparato se instala a una altura de 60 cm desde el suelo. Se lleva a cabo la observación en una sala sombría. Se ajusta la iluminación de manera que la intensidad de la iluminación dentro del brazo cerrado sea aproximadamente la mitad que en el brazo abierto. Se analiza el comportamiento ansiolítico a partir de las imágenes de una cámara de video mediante un dispositivo de análisis del comportamiento de imágenes de vídeo.

45 Se administran repetidamente el vehículo y el fármaco de prueba una vez al día durante 8 días. Se lleva a cabo la prueba en el 8º día tras la administración. Tras 2 horas de la administración, se pone suavemente al animal en la plataforma hacia uno de los brazos abiertos y se mide durante 5 minutos. Sin embargo, cuando el animal caía, se considera como que permanecía sobre el brazo abierto, y se devolvía rápidamente al animal al lugar o la plataforma donde estaba presente justo antes de la caída. Se miden los puntos (1) a (6) mostrados a continuación usando el dispositivo de análisis del comportamiento de imágenes de vídeo, y se cuentan (7) y (8) tras la finalización de la medición.

(Elementos de evaluación)

55 (1) Frecuencia de aproximación al brazo abierto;

(2) Frecuencia de aproximación al brazo cerrado;

60 (3) Frecuencia de aproximación a la plataforma del centro;

(4) Tiempo de estancia (segundos) sobre el brazo abierto;

(5) Tiempo de estancia (segundos) sobre el brazo cerrado;

65 (6) Tiempo de estancia (segundos) sobre la plataforma del centro;

(7) Frecuencia de defecación en el brazo abierto, la plataforma del centro y el brazo cerrado;

(8) Frecuencia de micción en el brazo abierto, la plataforma del centro y el brazo cerrado.

Como resultado, el ácido (2R)-2-propiloctanoico como fármaco de prueba suprime el comportamiento ansiolítico que se encuentra en el grupo de tratamiento con vehículo. Basándose en el resultado, puede demostrarse que el ácido (2R)-2-propiloctanoico tiene actividad ansiolítica.

Toxicidad

Puede asumirse que puesto que la toxicidad del ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo es muy baja, es suficientemente seguro para su uso como medicamento. Por ejemplo, no hubo ningún caso de muerte por administración intravenosa única de 100 mg/kg de ácido (2R)-2-propiloctanoico usando perros.

Aplicación a productos farmacéuticos

Las características de la presente invención son que se administra una cantidad eficaz de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo con el objetivo de prevenir o tratar una enfermedad cerebral funcional y/o inhibir el desarrollo de síntomas de la misma. La composición farmacéutica que va a usarse en la presente invención que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo contiene ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo como principio activo y puede usarse para el fin mencionado anteriormente en un mamífero (por ejemplo, un ser humano o un animal no humano, por ejemplo, mono, oveja, ganado, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón o similares). Particularmente, cuando se administra sistemáticamente por vía oral o por vía parenteral a un mamífero (por ejemplo, un ser humano, un animal no humano o similares, preferible un ser humano (un paciente)) con los métodos y dosis apropiados descritos en la presente invención como ejemplos, o se administra por vía tópica como el caso de administración intratecal y administración percutánea, por ejemplo, pueden obtenerse efectos preferibles para una enfermedad cerebral funcional representada por depresión, trastorno del estado de ánimo menopáusico, trastorno del estado de ánimo perimenopáusico, trastorno de pánico, síndrome del intestino irritable, trastorno de ansiedad social y trastorno de estrés postraumático.

Efecto de la invención

Se proporcionan métodos ilustrativos para el uso de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo para prevenir o tratar una enfermedad cerebral funcional y/o inhibir el desarrollo de síntomas de la misma mediante la presente invención. Particularmente, cuando el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo se administra mediante los métodos y dosis apropiados mostrados en la presente invención como ejemplos, puede mostrar un efecto para prevenir o tratar y/o inhibir el desarrollo de síntomas de una enfermedad cerebral funcional representada por depresión, trastorno del estado de ánimo menopáusico, trastorno del estado de ánimo perimenopáusico, trastorno de pánico, síndrome del intestino irritable, trastorno de ansiedad social y trastorno de estrés postraumático. Por ejemplo, tal como se describe en los ejemplos mostrados a continuación, pueden mostrarse efectos preferibles para enfermedades cerebrales funcionales.

MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

A continuación se describe la presente invención en detalle basándose en ejemplos.

El hecho que el ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo tenga actividad para prevenir o tratar una enfermedad cerebral funcional y/o inhibir el desarrollo de síntomas de la misma se demostró mediante la siguiente prueba.

A continuación se muestran métodos de prueba detallados.

Ejemplo 1: Examen de la actividad del ácido (2R)-2-propiloctanoico para reactividad hiperemocional y comportamiento ansiolítico en el laberinto en forma de cruz elevado de rata bulbectomizada del olfato

Con el objetivo de evaluar la actividad del ácido (2R)-2-propiloctanoico para reactividad hiperemocional y comportamiento ansiolítico en el laberinto en forma de cruz elevado de ratas bulbectomizadas del olfato, se llevaron a cabo las siguientes pruebas.

<Métodos de prueba>

(1) Operación simulada y preparación de animales bulbectomizados del olfato

Se usaron en la prueba ratas SPF (Crj; WI). Se anestesió al animal para una bulbectomía del olfato con pentobarbital sódico (inyección Nembutal R, Dainippon Pharmaceutical, dosis: 1 ml/kg (administración

intraperitoneal)), y se fijó la cabeza usando un aparato estereotáxico cerebral (ASI Instruments, Inc., NARISHIGE). Tras realizar una incisión en la piel de la cabeza, se abren orificios en las regiones del bulbo olfativo izquierdo y derecho del cráneo usando un taladro dental (fabricado por MINITOR), y se eliminaron los bulbos olfativos izquierdo y derecho succionándolos usando un aspirador conectado a una sonda oral sin punta, y se suturó la piel de la cabeza después de eso. En este sentido, en el caso de los animales para la operación simulada, se llevaron a cabo la anestesia, fijación del cerebro e incisión de la piel de la cabeza de la misma manera que en los animales para la bulbectomía del olfato, se abrieron orificios en las regiones del bulbo olfativo izquierdo y derecho del cráneo y se suturó la piel de la cabeza sin llevar a cabo eliminación por succión de los bulbos olfativos. Se pusieron las ratas tras la bulbectomía del olfato en una serie de cinco jaulas de acero inoxidable, cada una de las cuales estaba dividida en dos partes con un tablero acrílico para producir espacio de crianza individual, y se criaron individualmente en condición de oscuridad. Se sometieron las ratas a las siguientes pruebas (2) y (3).

En este sentido, el método de administración del fármaco y la constitución de los grupos son tal como se muestra a continuación.

[Constitución de los grupos]

(a) Grupo de operación simulada (12 animales);

(b) Grupo de control con vehículo (12 animales);

(c) Grupo de administración a 3 mg/kg (12 animales) de ácido (2R)-2-propiloctanoico;

(d) Grupo de administración a 10 mg/kg (12 animales) de ácido (2R)-2-propiloctanoico;

(e) Grupo de administración a 10 mg/kg (12 animales) de clorhidrato de milnaciprán.

[Administración del fármaco]

Tal como se muestra a continuación, se administró vehículo o disolución de fármaco una vez al día durante 8 días, un total de 8 veces, a una dosis de líquido respectiva de 5 ml/kg.

(a) Grupo de operación simulada: disolución acuosa de vehículo (Tween 80 al 0,1% en volumen);

(b) Grupo de control con vehículo: disolución acuosa de vehículo (Tween 80 al 0,1% en volumen);

(c) Grupo de administración a 3 mg/kg de ácido (2R)-2-propiloctanoico: una disolución de fármaco en la que se preparó ácido (2R)-2-propiloctanoico para que estuviese a 0,6 mg/ml con el vehículo;

(d) Grupo de administración a 10 mg/kg de ácido (2R)-2-propiloctanoico: una disolución de fármaco en la que se preparó ácido (2R)-2-propiloctanoico para que estuviese a 2,0 mg/ml con el vehículo;

(e) Grupo de administración a 10 mg/kg de clorhidrato de milnaciprán: una disolución de fármaco en la que se preparó clorhidrato de milnaciprán para que estuviese a 2,3 mg/ml con el vehículo (el propio milnaciprán se incluye en 2,0 mg/ml).

(2) Examen de la actividad para reactividad hiperemocional

<Método de evaluación>

Se llevó a cabo la evaluación de la reactividad hiperemocional (1) antes del agrupamiento, (2) desde 1 hora hasta 1 hora y 10 minutos tras la administración del fármaco de 1 día, (3) antes de la administración de 7 días y (4) desde 1 hora hasta 1 hora y 10 minutos tras la administración (un total de 4 veces), puntuando el grado de irritabilidad una vez por rata según los siguientes criterios de evaluación de la reactividad hiperemocional (puntuación hiperemocional: preparada basándose en el método de Gomita *et al.* (Folia Pharmacologica Japonica, 82, 267, 1983). Adicionalmente, todas las condiciones de la evaluación se filmaron y se grabaron usando una cámara de video (SSC-DC430, SONY) y se manejaron como datos de referencia.

[Criterios de evaluación de la reactividad hiperemocional]

A: Reacción a una varilla empujada hacia la nariz (0: sin reacción, 1: interés en el objeto, 2: comportamiento evasivo o protector hacia el objeto, 3: comportamiento ofensivo tal como morder, 4: comportamiento ofensivo vigoroso);

B: Reacción cuando se sopla aire (0: sin reacción, 1: el cuerpo simplemente se mueve ligeramente, 2: reacción de asombro, 3: muestra una reacción de asombro significativa pero no salta, 4: muestra una reacción de asombro significativa y salta);

C: Resistencia a la captura y manipulación (0: sin resistencia, relajación muscular significativa, 1: la captura y manipulación son fáciles, 2: la captura y manipulación son fáciles, pero con ligera tensión muscular, 3: muestra tensión muscular, la captura y manipulación son difíciles de realizar, 4: la captura es notablemente difícil, tensión muscular considerable);

D: Reacción cuando se pellizca la cola con unas pinzas (0: sin reacción, 1: interés en el objeto, 2: comportamiento evasivo o protector hacia el objeto, 3: comportamiento ofensivo tal como morder, 4: comportamiento ofensivo vigoroso);

E: Chillido durante las pruebas (A a D) (0: sin chillido, 1: algunas veces chilla, 2: chilla violentamente).

<Resultados>

El ácido (2R)-2-propiloctanoico inhibió el desarrollo de hiperemocionalidad que se encuentra en el grupo de control con vehículo de las ratas bulbectomizadas del olfato. El ácido (2R)-2-propiloctanoico inhibió el desarrollo de hiperemocionalidad que se encuentra en el grupo de control con vehículo, el 1º día de la administración y el 7º día de la administración. Concretamente, se encontró que el ácido (2R)-2-propiloctanoico muestra su eficacia mediante su única administración y también mediante administración continua. Por tanto, el ácido (2R)-2-propiloctanoico tiene el excelente efecto de prevenir o tratar trastornos del estado de ánimo tales como depresión y/o inhibir el desarrollo de síntomas de los mismos.

Tabla 1 Actividad del ácido (2R)-2-propiloctanoico sobre la reactividad hiperemocional

Constitución de los grupos	Dosis (mg/kg)	Puntuación hiperemocional (media ± E.E.)			
		Administración de un día		Administración de siete días	
		Antes de la administración	Tras la administración	Antes de la administración	Tras la administración
Grupo de operación simulada	-	2,8 ± 0,1	3,6 ± 0,3	3,0 ± 0,1	3,5 ± 0,2
Grupo de control con vehículo	-	20,0 ± 0,0	20,8 ± 0,3	21,2 ± 0,3	21,7 ± 0,4
Grupo de administración de ácido (2R)-2-propiloctanoico	3	20,0 ± 0,0	8,8 ± 1,4	6,3 ± 1,0	5,9 ± 1,5
	10	20,0 ± 0,0	7,4 ± 0,9	6,7 ± 1,4	4,8 ± 0,8
grupo de administración de clorhidrato de milnaciprán	10	20,0 ± 0,0	14,3 ± 1,0	10,2 ± 1,1	7,6 ± 0,8

(3) Examen de la acción para el comportamiento ansiolítico en un laberinto en forma de cruz elevado

<Método de evaluación>

Se llevó a cabo la evaluación del comportamiento ansiolítico en un laberinto en forma de cruz elevado una vez por animal durante 5 minutos desde 1 hora hasta 1 hora y 10 minutos tras 8 días de la administración, según el siguiente método. Se colocó suavemente a cada animal sobre una plataforma de laberinto en forma de cruz elevado que se describe más adelante, hacia uno de los brazos abiertos. Después de eso, se filmó el comportamiento del animal usando una cámara de video (CCD-DC430, SONY) instalada en el laberinto en forma de cruz elevado, y se analizaron las imágenes mediante un dispositivo de análisis del comportamiento de imágenes de video (Etho Vision, fabricado por Noldus). Adicionalmente, se grabaron las imágenes de la cámara de video y se manejaron como datos de referencia. En este sentido, cuando el animal se caía, se consideraba que permanecía sobre el brazo abierto, y se devolvía rápidamente el animal al lugar o el brazo abierto en el que estaba presente justo antes de la caída. Se llevó a cabo la evaluación en los puntos respectivos mostrados por A a H (A: frecuencia de aproximación al brazo abierto, B: frecuencia de aproximación al brazo cerrado, C: frecuencia de aproximación a la plataforma, D: tiempo de estancia (segundos) sobre el brazo abierto, E: tiempo de estancia (segundos) sobre el brazo cerrado, F: tiempo de estancia (segundos) en la plataforma, G: frecuencia de defecación en el brazo abierto, la plataforma y el brazo cerrado, y H: frecuencia de micción en el brazo abierto, la plataforma y el brazo cerrado), midiendo A a F usando el dispositivo de análisis del comportamiento de imágenes de vídeo, y midiendo G y H tras la finalización de la medición.

[Laberinto en forma de cruz elevado]

Se usó un laberinto en forma de cruz elevado que consiste en un brazo abierto sin pared y un brazo cerrado que

5 tiene una pared, en el que el fondo de cada brazo estaba pintado de negro, y los lados del mismo de blanco. Con respecto al tamaño del laberinto en forma de cruz elevado, la longitud era de 42 cm y la anchura era de 15 cm para tanto el brazo abierto como el brazo cerrado. La altura de la pared del brazo cerrado era de 30 cm, y se instaló el aparato a una altura de 60 cm desde el suelo. Cuando se llevó a cabo la prueba, la luminosidad de la sala se fijó a tal nivel que la intensidad de iluminación en el laberinto en forma de cruz elevado era de desde 4 hasta 30 Lux.

<Resultados>

10 El ácido (2R)-2-propiloctanoico inhibió el comportamiento ansiolítico que se encuentra en el grupo de control con vehículo de ratas bulbectomizadas del olfato. Entre los resultados obtenidos, el tiempo de estancia (segundos) en el brazo abierto y el tiempo de estancia (segundos) en el brazo cerrado se muestran en la siguiente tabla 2. En cada punto, el ácido (2R)-2-propiloctanoico inhibió el comportamiento ansiolítico que se encuentra en el grupo de control con vehículo. Por consiguiente, se encontró que el ácido (2R)-2-propiloctanoico tiene el excelente efecto de prevenir o tratar trastornos ansiolíticos y/o inhibir el desarrollo de síntomas de los mismos.

15 Tabla 2 : Actividad del ácido (2R)-2-propiloctanoico para el comportamiento ansiolítico en el laberinto en forma de cruz elevado

Constitución de los grupos	Dosis (mg/kg)	Tiempo (segundos) de estancia en el brazo abierto (media ± E.E.)	Tiempo (segundos) de estancia en el brazo cerrado (media ± E. E.)
Grupo de operación simulada	-	103,4 ± 18,5	120,7 ± 16,0
Grupo de control con vehículo	-	19,0 ± 9,7	254,0 ± 13,0
Grupo de administración de ácido (2R)-2-propiloctanoico	3	73,7 ± 17,5	188,7 ± 19,7
	10	57,7 ± 22,1	209,4 ± 24,1
Grupo de administración de clorhidrato de milnaciprán	10	72,7 ± 18,3	196,0 ± 19,8

20 Ejemplo de preparación 1

Producción de inyecciones que contienen ácido (2R)-2-propiloctanoico

25 A agua para inyección, se le añadieron ácido (2R)-2-propiloctanoico (2,0 kg) y trifosfato de sodio-12H₂O (3,54 kg) y se ajustó a 40 litros usando agua para inyección. Tras preparar una disolución uniforme, se llevaron a cabo filtración a través de un filtro estéril (membrana Durapore de 0,22 µm); llenado de ampollas de plástico en porciones de 2 ml; y esterilización en autoclave (123°C, 15 minutos) para obtener 20.000 ampollas que contenían 100 mg del principio activo en 1 ampolla.

30 Ejemplo de preparación 2

Producción de cápsulas blandas que contienen ácido (2R)-2-propiloctanoico

35 Se mezclaron gelatina (20 kg) y glicerol concentrado (6 kg) a 70°C en presencia de agua purificada (20 kg) para obtener una disolución uniforme. Se pusieron la disolución y el ácido (2R)-2-propiloctanoico (0,9 kg) dentro de máquina de llenado de cápsulas blandas (una máquina de moldeo de cápsulas blandas de tipo giratorio modelo H-1; Kamata) para obtener "cápsulas antes del secado" de cápsulas blandas llenas de ácido (2R)-2-propiloctanoico. Sometiendo las "cápsulas antes del secado" así obtenidas a secado en tambor y a secado en anaquel en orden, se obtuvieron cápsulas blandas (2.200 cápsulas) que contenían 300 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico en una cápsula.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

45 El "agente para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad cerebral funcional y/o en la inhibición del desarrollo de síntomas de la misma, que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo" dado a conocer mediante la presente invención es muy útil como producto farmacéutico, puesto que puede administrarse de manera segura a pacientes de, por ejemplo, trastornos cerebrales funcionales tales como depresión, trastorno del estado de ánimo menopáusico, trastorno del estado de ánimo perimenopáusico, trastorno de pánico, síndrome del

5 intestino irritable, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático o similares, y también muestra excelente efecto preventivo, terapéutico y/o inhibidor del desarrollo de síntomas. Adicionalmente, puesto que es posible también usar el “agente para prevenir o tratar una enfermedad cerebral funcional y/o inhibir el desarrollo de síntomas de la misma, que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo” dado a conocer mediante la presente invención en combinación con fármacos existentes convencionalmente usados, también puede administrarse a pacientes que ya están usando fármacos existentes.

REIVINDICACIONES

1. Ácido (2R)-2-propiloctanoico o sal del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de depresión, trastorno del estado de ánimo menopáusico, trastorno del estado de ánimo perimenopáusico, trastorno de pánico, síndrome del intestino irritable, trastorno de ansiedad social y/o trastorno de estrés postraumático, y/o en la inhibición del desarrollo de síntomas de los mismos.
5
2. Composición para su uso en la prevención o el tratamiento de depresión, trastorno del estado de ánimo menopáusico, trastorno del estado de ánimo perimenopáusico, trastorno de pánico, síndrome del intestino irritable, trastorno de ansiedad social y/o trastorno de estrés postraumático, y/o en la inhibición del desarrollo de síntomas de los mismos, que comprende ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.
10
3. Composición para su uso según la reivindicación 2, que comprende desde 1 mg hasta 5000 mg de ácido (2R)-2-propiloctanoico o una sal del mismo.
15
4. Composición para su uso según la reivindicación 2 ó 3, que se usa en combinación con una o más especies seleccionadas de un fármaco ansiolítico, un antidepresivo, un fármaco antiparkinsoniano, un agente antiesquizofrénico, un agente antiepiléptico, un agente antialodínico, un agente antiasmático, un agente antiúlceras, un agente que controla la función de los órganos digestivos, un potenciador del movimiento del tubo digestivo, un fármaco antidiarreico, un purgante, un fármaco hipotensor, un fármaco antiarrítmico, un agente inotrópico y un agente para tratar alteraciones urinarias.
20