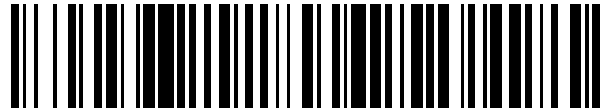


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 554**

51 Int. Cl.:

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008 E 08777444 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2158908**

54 Título: **Composición para administración transdérmica**

30 Prioridad:

21.06.2007 JP 2007163692

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

27.06.2013

73 Titular/es:

**FUJIMOTO CO., LTD. (100.0%)
3-40, NISHIOTSUKA 1-CHOME MATSUBARA-SHI
OSAKA 580-0011, JP**

72 Inventor/es:

**YONEDA, FUMIO;
OHDE, HIRONORI;
WATANABE, MAYUMI;
SUGIMOTO, MIKIYO;
KAMADA, TAKAHIRO;
HUKUMOTO, MIZUE;
TAKASE, AZUSA y
HOSHINO, NAOYA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 409 554 T3

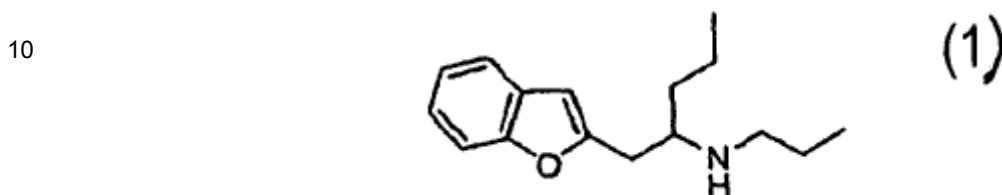
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Composición para administración transdérmica

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición que comprende una dosis efectiva de un racemato o una sustancia ópticamente activa de 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano, representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, psicosis o drogodependencia, en la que la composición debe ser administrada transdérmicamente.



Antecedentes de la técnica

15 Un racemato o una sustancia ópticamente activa del presente compuesto 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto CAE/SAE (potenciador de la actividad catecolaminérgica y serotoninérgica) que es un efecto potenciador de la actividad catecolaminérgica por una exocitosis dependiente de voltaje, diferente de la acción promotora de liberación de tipo sustitución de catecolamina y, por lo tanto, **caracterizada porque** es difícil inducir el agotamiento de amina en los terminales nerviosos de catecolaminas y la liberación de catecolamina excesiva observada en los inhibidores de monoamina oxidasa convencionales, inhibidores de captación de catecolaminas y psicoestimulantes, tales como amfetamina (véase los documentos no patente 1 y 2). En consecuencia, el presente compuesto presenta un excelente efecto como un antidepresivo, fármaco psicoactivo, fármaco antiparkinsoniano o fármaco anti-Alzheimer, seguro y útil, con menos problemas, tales como efectos adversos, incluyendo aumento anormal en la actividad de comportamiento (acción excitatoria), neurotoxicidad en el sistema nervioso central y alteración de la capacidad de respuesta en pacientes (documento de patente 1). Se revela que una configuración R de su isómero (+) o su racemato (documento de patente 2), es prometedora como agente terapéutico para la drogodependencia (documento de patente 3), y tiene una excelente acción antiapoptótica en la protección celular y la supresión de la muerte celular (documento de patente 4). Además, las preparaciones para la absorción percutánea de 4-(2-metil-1-imidazolil)-2,2-difenilbutilamida, como el ingrediente activo, son conocidas por el documento de patente 5.

20

25

30

Documento de Patente 1: WO1999/07667 (EP-A-0957080)

Documento de Patente 2: WO2000/26204

Documento de Patente 3: WO2006/057211

Documento de Patente 4: JP-A 2003-89643

35 Documento de Patente 5: WO 2006/082888 (EP-A-1844773)

Documento no Patente 1: J. Knoll et al., Brit. J. Pharm. 128(8):1723-32 (1999)

Documento no Patente 2: K. Magyar et al.; Eur. J. of Drug Metabolisms and Pharmacokinetics 27(3):157-161 (2002)

Divulgación de la invención

Problemas a resolver por la invención

40 Generalmente, un fármaco es administrado principalmente como un fármaco oral. Para exhibir su efecto, sin embargo, la biodisponibilidad de su ingrediente activo se convierte en un problema. Normalmente, el fármaco oral se administra con el propósito de que su ingrediente activo sea absorbido en sitios en los órganos digestivos, desde el estómago al intestino delgado o el colon. Por lo tanto, en el caso del fármaco oral, su ingrediente activo después de la absorción a través de los órganos digestivos, tales como el estómago, el intestino delgado y el colon pasará, antes de la circulación sistémica, una circulación inicial a través del hígado, donde el ingrediente activo es sometido a un metabolismo hepático denominado un efecto de primer paso, cuyo resultado es una reducción de su biodisponibilidad.

45

Debido a una reducción en una dosis eficaz por el efecto de primer paso, a veces, el fármaco oral debería ser administrado en una dosis que es de varias veces a varias decenas de veces mayor que su dosis originalmente necesaria.

La administración del fármaco en una dosis tan grande puede conducir a un aumento en sus metabolitos, como subproductos originalmente no deseados o a un aumento anormal en el nivel en sangre del ingrediente activo en pacientes raros con deficiencia de las enzimas metabolizadoras hepáticas. Dicho aumento de subproductos y aumento anormal en el nivel en sangre del ingrediente activo en el fármaco pueden causar el desarrollo de efectos adversos inesperados.

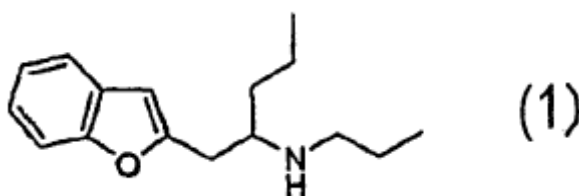
Por otro lado, una inyección es excelente como agente de administración, la cual, a diferencia del fármaco oral, puede eludir el efecto de primer paso en el hígado y mejorar la biodisponibilidad. Sin embargo, la inyección es un agente que hace que el nivel en sangre de su ingrediente activo cambie fácil y rápidamente tras la administración y hace que la invasión del cuerpo sea inevitable después de la administración. Por lo tanto, cuando la inyección no se proporciona adecuadamente, puede causar infecciones y daños, generando, de esta manera, dolores o cargas físicas a los pacientes. Además, el tratamiento para la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer o la drogodependencia se extiende, frecuentemente, durante un tiempo prolongado, pero cuando debe administrarse un agente parenteral invasivo, tal como una inyección, el paciente debe visitar con frecuencia un hospital cada vez que se somete a la administración ya que, normalmente, es necesaria la administración por un médico o una enfermera y, por lo tanto, el paciente es sometido a la restricción de su actividad diaria durante un largo período de tiempo y tiene un problema importante en la calidad de vida (QOL) del paciente.

Medios para resolver el problema

Los presentes inventores realizaron un amplio estudio. Como resultado, los presentes inventores encontraron que el presente compuesto tiene una inesperadamente excelente permeabilidad mucosa y cutánea, sin invasión de la piel y la membrana mucosa, y muestra una alta transferibilidad al cerebro, que es su sitio objetivo original. En base a este descubrimiento, los presentes inventores realizaron un estudio adicional y completaron la presente invención, que ha resuelto los problemas de la inyección y el fármaco oral descritos anteriormente.

En otras palabras, la presente invención se refiere a una composición que comprende una dosis efectiva de un racemato o una sustancia ópticamente activa de 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano representado por la fórmula (1) siguiente o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, psicosis o dependencia de drogas, en la que la composición debe administrarse transdérmicamente.

30



El presente compuesto, 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano, ocurre como una configuración R de la sustancia ópticamente activa, es decir, (-)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano y una configuración S de la sustancia ópticamente activa, es decir, (+)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano. El compuesto de la presente invención puede ser una mezcla de sus sustancias o racematos puros ópticamente activos u otra mezcla, pero de manera particularmente preferente, es la sustancia (-)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano ópticamente activa.

Los procedimientos para producir el presente compuesto son conocidos. Por ejemplo, el documento W01999/07667 divulga un procedimiento para la producción de sus racematos, y los documentos WO2000/26204 y WO2001/07704 divulgan un procedimiento de obtención de sus sustancias ópticamente activas.

La sal farmacológicamente aceptable del presente compuesto incluye, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido metanosulfónico, y sales con ácidos orgánicos tales como ácido glucónico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido cítrico y ácido mandélico, entre los cuales el clorhidrato es particularmente preferente.

El presente compuesto puede ser una base libre o la sal farmacológicamente aceptable, pero preferentemente se mantiene en el estado de una base libre en una preparación, debido a que, generalmente, la base libre es superior a la sal con respecto a la permeabilidad de la piel y la membrana mucosa.

Para mantener el presente compuesto en el estado de una base libre en una preparación, la base libre puede ser usada

5 como un ingrediente farmacéutico activo en una preparación, o la sal puede ser usada como un ingrediente farmacéutico activo y, antes o después de la formulación, puede ser neutralizada mezclando bajo agitación con un compuesto básico usado generalmente como un agente de ajuste del pH, por ejemplo, una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina o metiletanolamina, o una base inorgánica tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, fosfato trisódico o fosfato tripotásico, formando de esta manera una base libre del presente compuesto.

10 El sitio de administración de la composición para la administración transdérmica o transmucosal en la presente invención es la piel o la membrana mucosa y, a diferencia de las inyecciones intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal o infusiones por goteo o la administración con incisión, tras la administración, la composición de la presente invención no produce lesiones en el cuerpo del paciente. En otras palabras, la composición de la presente invención está destinada a ser absorbida a través de sitios distintos de los órganos digestivos, y puede ser usada para administrar el presente compuesto por permeación a través del sitio de administración, que es la piel o la membrana mucosa de la cavidad nasal, la cavidad oral, el esófago, el recto, la vagina, el pulmón o los bronquios.

15 La composición para la administración transdérmica o transmucosal en la presente invención puede estar en la forma de un líquido, semisólidos o sólidos y, si es necesario, puede ser combinada con los aditivos usados generalmente, tales como un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un disgregante, un humectante, un diluyente, un solubilizante, un agente isotónico, un agente de suspensión, un emulsionante, un estabilizante, un conservante, un promotor de absorción, un agente edulcorante, un agente colorante y, si es necesario, con un agente de ajuste de pH, y estas formas de dosificación pueden prepararse mediante un procedimiento de producción usando técnicas conocidas.

20 Por ejemplo, cuando se forma una composición para la administración transdérmica, su forma no está particularmente limitada siempre que pueda aplicarse a la piel. Los ejemplos incluyen preparaciones adhesivas, tales como un gel, una crema, un ungüento, una loción, un cataplasma, un yeso y una cinta.

25 El vehículo usado en la presente invención, es decir, una base para la administración del ingrediente activo usada en la presente invención al cuerpo a través de la piel o la membrana mucosa, puede ser cualquier material, siempre que se use generalmente en composiciones para la administración a la piel o a las membranas mucosas. Los ejemplos del vehículo incluyen vehículos oleosos tales como vaselina blanca, lanolina purificada, escualeno, silicona, parafina líquida, aceite vegetal y cera, así como vehículos acuosos, tales como agua, glicol y macrogol. El vehículo usado en la cinta incluye generalmente vehículos usados, por ejemplo un adhesivo acrílico sensible a la presión, un adhesivo de caucho sensible a la presión, un adhesivo de silicona sensible a la presión, un adhesivo de éster de vinilo sensible a la presión, etc. La composición de la invención puede formar un compuesto con un agente tensioactivo, un estabilizador, un conservante, etc., y puede ser producida como un ungüento, una crema, un gel o una cinta mediante procedimientos usados generalmente.

35 Por ejemplo, cuando se forma una composición para administración intraoral, su forma no está particularmente limitada siempre que se pueda aplicar a la cavidad oral, y la composición de la invención se puede componer con aditivos adecuados, tales como un excipiente, un aglutinante, un disgregante o similar, para formar comprimidos sublinguales, un desintegrador intraoral, comprimidos bucales, un polvo, un jarabe, una limonada, una emulsión de tipo oleaginosa, o un ungüento soluble en agua, una gelatina, un medicamento líquido, un elixir, una suspensión, una emulsión o una pastilla.

40 Cuando se forma un desintegrador intraoral, puede formarse en un sistema de matriz de difusión rápida descrito en la patente US N° 5.120.549, un agente de administración de difusión rápida que consiste en un gel soluble en agua capaz de hidratación o una estructura de esqueleto poroso de espuma descrito en la patente US N° 5.079.018, o un agente de administración sólido de difusión rápida que consiste en una estructura de red portadora soluble en agua o dispersable en agua descrita en la patente UK N° 1.548.022.

45 Cuando se forma un supositorio, el vehículo usado en el supositorio puede ser de cualquier material, siempre que se use generalmente en supositorios, y los ejemplos de dichos vehículos incluyen vehículos oleosos y vehículos acuosos. Los vehículos oleosos incluyen triglicéridos de ésteres de ácidos grasos de cadena media, ésteres de ácidos grasos de glicerina, manteca de cacao, grasa laurina, sebo de vaca y grasa dura, y los vehículos acuosos incluyen macrogol, polipropilenglicol y glicerina.

50 Cuando se pretende una administración continua y estable a largo plazo entre diversas formas de administración, los agentes administrados por vía transdérmica, tales como una preparación adhesiva son, de manera particularmente preferente, los que se administran a través de la piel, ya que el efecto de larga duración se incrementa debido a la liberación sostenida de la preparación, se reduce un cambio rápido en la concentración en sangre, y una dosis efectiva puede ser administrada fácilmente, de manera continua y estable, durante un largo período de tiempo.

Idealmente, la preparación de absorción transdérmica tiene, por ejemplo, forma de una preparación con una manejabilidad o adherencia o adhesión excelentes a la piel o de una preparación adhesiva que tiene una capa adhesiva

sensible a la presión formada en un lado de un soporte, pero también puede ser un preparación que tenga una superficie libre de adherencia para ser puesta en contacto con la piel. La preparación en este caso puede ser fijada, por ejemplo, con una cinta mediante la cual puede ser mantenida en contacto con la piel.

5 Preferentemente, el adhesivo sensible a la presión es un adhesivo (met) acrílico sensible a la presión, un adhesivo de caucho sensible a la presión o un adhesivo de silicona sensible a la presión, que tiene adhesividad a temperaturas ordinarias y exhibe menos irritación dérmica tras el contacto con la piel.

10 La composición para la administración transdérmica y transmucosal en la presente invención, que es capaz de administración sin invasión de la piel y las membranas mucosas, puede ser usada con seguridad y convenientemente como un agente profiláctico o terapéutico para las enfermedades del sistema nervioso central, tales como un fármaco anti-Alzheimer, un fármaco antiparkinsoniano, un antidepresivo, un fármaco psicoactivo o un agente terapéutico para la drogodependencia.

15 La dosis eficaz del compuesto usado en la presente invención varía dependiendo de los síntomas, el peso y la edad del paciente, el procedimiento de administración y la forma de dosificación. Normalmente, el compuesto puede ser administrado a un adulto en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 500 mg una vez al día, en partes divididas por día, o una vez cada pocos días.

Efectos de la invención

20 El ingrediente activo administrado a través de la piel o la membrana mucosa usando la composición para la administración transdérmica o transmucosal en la presente invención no pasa a través del hígado en una circulación inicial y, de esta manera, está libre de la desventaja de la reducción en una dosis efectiva causada por el efecto de primer paso, de manera que una dosis efectiva suficiente puede alcanzar de manera estable el cuerpo o el cerebro. En consecuencia, incluso aquellos pacientes que tienen dificultad en la administración oral pueden, sin ser sometidos a la influencia de una comida ingerida, recibir la composición de la presente invención, sin aumentar sus metabolitos como subproductos no deseados originalmente o sin aumentar anormalmente el nivel en sangre del ingrediente activo en pacientes con deficiencia de enzimas metabolizantes hepáticas o similares. Además, la composición de la presente invención no invade el cuerpo del paciente, sin causar, de esta manera, riesgos de dolores, daños o infecciones, puede regular fácilmente el periodo de administración, la frecuencia o la dosis de administración, dependiendo de la necesidad de una administración a corto plazo o una administración a largo plazo, y hace que las visitas al hospital sean innecesarias ya que el paciente puede administrarla con seguridad por sí mismo.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

30 A continuación, la presente invención se describirá más detalladamente, con referencia a los Ejemplos.

Ejemplos

Ejemplos de Preparación 1 a 6

35 Un polímero de carboxivinilo, es decir, Highvis Wako 105 (marca comercial) o Highvis Wako 103 (marca comercial), y trietanolamina se disolvieron en agua, y el isómero (-) del presente compuesto (clorhidrato) se disolvió en etanol. Ambas soluciones se mezclaron uniformemente para obtener preparaciones de gel que tenían las formulaciones mostradas en la Tabla 1 (en adelante, los valores numéricos en cada tabla se expresan en% en peso).

Tabla 1

Formulación	Ejemplo de preparación 1	Ejemplo de preparación 2	Ejemplo de preparación 3	Ejemplo de preparación 4	Ejemplo de preparación 5	Ejemplo de preparación 6
Highvis Wako 105	1,50	1,50	1,50	1,50	0,60	0,60
Highvis Wako 103	-	-	-	-	0,90	0,90
Trietanolamina	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Etanol	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00

(Cont.)

Agua	56,25	56,00	55,50	54,50	56,30	55,50
El presente compuesto	0,25	0,50	1,00	2,00	0,20	1,00

Ejemplos de Preparación del 7 al 12

5 El isómero (-) del presente compuesto (base libre) se añadió a, y se mezcló uniformemente con, vaselina blanca para obtener ungüentos que tenían las formulaciones mostradas en la Tabla 2.

Tabla 2

Formulación	Ejemplo de preparación 7	Ejemplo de preparación 8	Ejemplo de preparación 9	Ejemplo de preparación 10	Ejemplo de preparación 11	Ejemplo de preparación 12
Vaselina blanca	99,78	99,56	99,13	98,26	91,27	82,60
El presente compuesto	0,22	0,44	0,87	1,74	8,73	17,40

Ejemplo de Preparación 13

10 El isómero (-) del presente compuesto (clorhidrato), p-oxibenzoato de metilo y p-oxibenzoato de propilo se disolvieron en agua con calentamiento, y se añadió propilenglicol a, y se mezcló bien con, la solución resultante. La mezcla se añadió a una solución acuosa de Highvis Wako 105 (marca comercial) y trietanolamina. Por otro lado, vaselina blanca, alcohol estearílico, aceite de ricino endurecido con polioxietilén 60 y monoestearato de glicerilo se disolvieron en un baño termostático a 75°C. Ambas soluciones se mezclaron y se mezclaron bien con enfriamiento gradual, para obtener un ungüento que tiene la formulación mostrada en la Tabla 3.

15

Tabla 3

Formulación	Ejemplo de preparación 13
Vaselina blanca	12,50
Alcohol estearílico	10,00
Propilenglicol	12,50
Aceite de ricino endurecido con polioxietilén 60	2,00
Monoestearato de glicerilo	0,50
P-oxibenzoato de metilo	0,10
P-oxibenzoato de propilo	0,10
Highvis Wako 105	1,00
Trietanolamina	1,50
Agua	58,80
El presente compuesto	1,00

Ejemplos de Preparación 14 a los 16

5 Se disolvieron p-oxibenzoato de metilo y p-oxibenzoato de propilo en agua con calentamiento, y se añadió propilenglicol a, y se mezcló bien con, la solución. Por otra parte, el isómero (-) del presente compuesto (base libre), vaselina blanca, alcohol estearílico, aceite de ricino endurecido con polioxietileno 60 y monoestearato de glicerilo se disolvieron en un baño termostático a 75°C. Ambas soluciones se mezclaron y se mezclaron bien con enfriamiento gradual, para obtener ungüentos que tienen las formulaciones mostradas en la Tabla 4.

Tabla 4

Formulación	Ejemplo de preparación 14	Ejemplo de preparación 15	Ejemplo de preparación 16
Vaselina blanca	25,00	25,00	25,00
Alcohol estearílico	20,00	20,00	20,00
Propilenglicol	12,00	12,00	12,00
Aceite de ricino endurecido con polioxietileno 60	4,00	4,00	4,00
Monoestearato de glicerilo	1,00	1,00	1,00
P-oxibenzoato de metilo	0,10	0,10	0,10
P-oxibenzoato de propilo	0,10	0,10	0,10
Agua	37,36	36,92	36,05
El presente compuesto	0,44	0,88	1,75

Ejemplo de Preparación 17

10 Se mezclaron entre sí, uniformemente, glicerina, propilenglicol, miristato de isopropilo, el isómero (-) del presente compuesto (base libre), y Highvis Wako 105 (marca comercial). Se añadió caolín a, y se mezcló uniformemente con, la mezcla y, a continuación, se extendió sobre una lámina (tela no tejida) para obtener preparaciones adhesivas que tenían las formulaciones mostradas en la Tabla 5.

Ejemplo de Preparación 18

15 Se pesaron la glicerina, el propilenglicol y el isómero (-) del presente compuesto (base libre), y se añadió Highvis Wako 105 (marca comercial) a, y se mezcló uniformemente con los mismos. Caolín y Alonvis AH-105 (marca comercial), es decir, un producto parcialmente neutralizado de ácido poliacrílico, se añadieron a y se mezclaron con la mezcla y, a continuación, se añadió agua a y se mezcló uniformemente con la mezcla, la cual se extendió, a continuación, sobre una lámina (tela no tejida) para obtener preparaciones adhesivas que tenían las formulaciones mostradas en la Tabla 5.

20

Tabla 5

Formulación	Ejemplo de preparación 17	Ejemplo de preparación 18
Glicerina	24,35	20,45
Propilenglicol	11,69	14,61
Miristato de isopropilo	3,90	-
Highvis Wako 105	3,90	3,90
Alonvis AH-105	-	9,74

(Cont.)

Caolín	53,57	38,96
Agua	-	9,74
El presente compuesto	2,60	2,60

Ejemplo de Preparación 19

5 Se disolvieron 0,0719 g de hidroxipropil celulosa en 1,5 ml de agua. A esta solución se añadieron 0,25 g del isómero (-) del presente compuesto (clorhidrato), 0,0095 g de monohidrato de ácido cítrico, 0,1241 g de β-ciclodextrina, y 0,1905 g de trehalosa, y la mezcla se mezcló suficientemente. Se añadió una solución de 0,0095 g de cloruro de sodio en 0,05 ml de agua a la mezcla. Una mezcla que consistía en 1,4322 g de D-manitol, 1,6566 g de lactosa, 1,242 g de trehalosa, y 0,0095 g de anhídrido silícico ligero se mezcló con la mezcla y se secó a aproximadamente 50°C. Después del secado, la muestra se pulverizó, se mezcló, a continuación, se pasó dos veces a través de un tamiz N° 30, y se añadieron 0,0048 g de anhídrido silícico ligero y se mezcló suficientemente con el producto. La mezcla se pasó 3 veces a través de un tamiz de N° 30, para obtener una preparación en polvo para la administración intraoral.

Ejemplos de Preparación 20 a 25

15 Cada base se fundió con calentamiento en un baño de agua a 70°C. El isómero (-) del presente compuesto (clorhidrato) se añadió a y se mezcló con la base fundida y, a continuación, se moldeó para proporcionar supositorios que tenían las formulaciones mostradas en la Tabla 6.

Tabla 6

Formulación	Ejemplo de preparación 20	Ejemplo de preparación 21	Ejemplo de preparación 22	Ejemplo de preparación 23	Ejemplo de preparación 24	Ejemplo de preparación 25
Macrogol 400	27,75	29,78	29,10	46,25	49,63	48,50
Macrogol 4000	37,00	39,70	38,80	-	-	-
Macrogol 6000	27,75	29,78	29,10	46,25	49,63	48,50
El presente compuesto	7,50	0,75	3,00	7,50	0,75	3,00

Ejemplos de Preparación 26 a 28

20 Se fundió grasa dura, Pharmasol B-115 (marca registrada), por calentamiento en un baño de agua a 37°C. El isómero (-) del presente compuesto (base libre) se añadió a y se mezcló con la grasa dura fundida y, a continuación, se moldeó a aproximadamente 4°C para proporcionar supositorios que tenían las formulaciones mostradas en la Tabla 7.

Tabla 7

Formulación	Ejemplo de preparación 26	Ejemplo de preparación 27	Ejemplo de preparación 28
Grasa dura	93,47	99,35	97,40
El presente compuesto	6,53	0,65	2,60

Ejemplo de Preparación 29

La glicerina, propilenglicol, miristato de isopropilo, Highvis Wako 105 (marca comercial) y el racemato del presente compuesto (clorhidrato) se mezclaron uniformemente entre sí. Se añadió caolín a y se mezcló con la mezcla y, a continuación, se extendió sobre una lámina (tela no tejida) para obtener una preparación adhesiva que tenía la formulación mostrada en la Tabla 8.

5

Tabla 8

Formulación	Ejemplo de preparación 29
Glicerina	24,25
Propilenglicol	11,64
Miristato de isopropilo	3,88
Highvis Wako 105	3,88
Caolín	53,35
El presente compuesto	3,00

Ejemplo de Preparación 30

10

La glicerina, propilenglicol, y el racemato del presente compuesto (clorhidrato) se pesaron, y se añadió Highvis Wako 105 (marca comercial) a y se mezcló uniformemente con los mismos. Caolín y Alonvis AH-105 (marca comercial) se añadieron a y se mezclaron con la mezcla y, a continuación, se añadió agua a y se mezcló uniformemente con la mezcla que, a continuación, se extendió sobre una lámina (tela no tejida) para obtener una preparación adhesiva que tenía la formulación mostrada en la Tabla 9.

Tabla 9

Formulación	Ejemplo de preparación 30
Glicerina	20,37
Propilenglicol	14,55
Highvis Wako 105	3,88
Alonvis AH-105	9,70
Caolín	38,80
Agua	9,70
El presente compuesto	3,00

15

Ejemplo de Preparación 31

20

Se disolvieron 0,0144 g de hidroxipropil celulosa en 0,5 ml de agua. A esta solución se añadieron 0,05 g del racemato del presente compuesto (clorhidrato), 0,0019 g de monohidrato de ácido cítrico, 0,0248 g de β -ciclodextrina, y 0,0381 g de trehalosa y la mezcla se mezcló suficientemente. Se añadió una solución de 0,0019 g de cloruro de sodio en 0,05 ml de agua a la mezcla. Una mezcla que consistía en 0,2864 g de D-manitol, 0,3313 g de lactosa, 0,2484 g de trehalosa y 0,0019 g de anhídrido silícico ligero se mezcló con la mezcla y se secó a aproximadamente 50°C. Después del secado, la muestra se pulverizó, se mezcló, a continuación, se pasó dos veces a través de un tamiz N° 30, y se añadió 0,001 g de anhídrido silícico ligero a, y se mezcló suficientemente con, el producto. La mezcla se pasó 3 veces adicionales a través del tamiz de N° 30, para obtener una preparación en polvo para la administración intraoral.

Ejemplos de Preparación 32 a 33

25

Cada base se fundió por calentamiento en un baño de agua a 70°C. El racemato del presente compuesto (clorhidrato) se

añadió a y se mezcló uniformemente con la base fundida y, a continuación, se moldeó en supositorios que tenían las formulaciones mostradas en la Tabla 10.

Tabla 10

Formulación	Ejemplo de preparación 32	Ejemplo de preparación 33
Macrogol 400	27,75	29,78
Macrogol 4000	37,00	39,70
Macrogol 6000	27,75	29,78
El presente compuesto	7,50	0,75

5 Ejemplos de Preparación 34 y 35

Cada base se fundió por calentamiento en un baño de agua a 70°C. El racemato del presente compuesto (clorhidrato) se añadió a y se mezcló uniformemente con la base fundida y, a continuación, se moldeó en supositorios que tenían las formulaciones mostradas en la Tabla 11.

Tabla 11

Formulación	Ejemplo de preparación 34	Ejemplo de preparación 35
Macrogol 400	46,25	49,63
Macrogol 6000	46,25	49,63
El presente compuesto	7,50	0,75

10

Ejemplos de Preparación 36 a 37

Se fundió grasa dura por calentamiento en un baño de agua a 37°C. El racemato del presente compuesto (clorhidrato) se añadió a y se mezcló uniformemente con la grasa dura fundida y, a continuación, se moldeó a aproximadamente 5°C en supositorios que tenían las formulaciones mostradas en la Tabla 12.

15

Tabla 12

Formulación	Ejemplo de preparación 36	Ejemplo de preparación 37
Pharmasol B-115	92,5	99,25
El presente compuesto	7,5	0,75

Ejemplo de Ensayo 1

1) Administración intravenosa

20 Se administraron 0,5 mg/kg del isómero (-) del presente compuesto (clorhidrato) (1 ml/kg de 0,5 mg/ml de solución acuosa en salina fisiológica) a la vena de la cola de cada una de las ratas SD macho en ayunas desde el día anterior, y 5 minutos, 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 1,5 horas, 2 horas, 3 horas, 4 horas y 6 horas después de la administración, se recogió sangre entera de la aorta abdominal.

2) Administración subcutánea

25 Se administró 1 mg/kg del isómero (-) del presente compuesto (clorhidrato) (5 ml/kg de 0,2 mg/ml de solución acuosa) por vía subcutánea en la parte posterior del cuello de cada una de las ratas SD macho en ayunas desde el día anterior, y 5

minutos, 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 1 hora, 1,5 horas, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 10 horas después de la administración, se recogió sangre entera de la aorta abdominal.

3) Administración oral

5 Se administraron 10 mg/kg del isómero (-) del presente compuesto (clorhidrato) (10 ml/kg de 1 mg/ml de solución acuosa) forzosamente, por vía oral, a ratas SD macho en ayunas desde el día anterior, y 5 minutos, 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 1 hora, 1,5 horas, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 10 horas después de la administración, se recogió sangre entera de la aorta abdominal.

4) Medición de nivel en sangre

10 La sangre recogida de cada rata se transfirió a un tubo de recogida de sangre que contenía EDTA 2Na, a continuación, se mezcló suficientemente girando el tubo boca abajo y, a continuación, se centrifugó a 3.000 rpm durante 10 minutos, y se recuperó el plasma obtenido. El plasma se conservó mediante congelación a -20°C hasta el análisis. El nivel en plasma del compuesto se midió mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Como un parámetro farmacocinético, se calculó el valor AUCO-t (área bajo la curva de nivel en sangre-tiempo, en adelante, en la presente memoria, denominado como "AUC") mediante un procedimiento trapezoidal, y se determinaron los valores C_{max} (concentración máxima en sangre) y T_{max} (tiempo hasta la concentración máxima en sangre) a partir de los valores de medición reales.

15 Los resultados se muestran en la Tabla 13 y en la Fig. 1. El nivel en sangre en la administración oral era bajo en comparación con la dosis administrada, y la biodisponibilidad F (%) era también tan extremadamente baja como aproximadamente 1/24 con respecto a la de la administración intravenosa o de aproximadamente 1/35 con respecto a la de la administración subcutánea.

20

Tabla 13

Vía de administración	Dosis (mg/kg)	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	AUC (ng.h/ml)	F (%)
Intravenosa	0,5	94,1	0,08	80,0	
Subcutánea	1	135,0	0,17	231,2	144,5
Oral	10	86,9	0,17	65,4	4,1

Ejemplo de ensayo 2

25 El ejemplo de preparación 15 se pesó de manera que se correspondiera con una dosis de 10 mg/kg y, a continuación, se extendió una capa delgada sobre una lámina delgada impermeable al agua. Esta preparación se fijó firmemente al abdomen depilado de cada una de las ratas SD macho anestesiadas bajo éter. Para la fijación de la preparación, se colocó un algodón absorbente sobre la preparación y, a continuación, se envolvió en un vendaje adhesivo. Después de la fijación, cada rata fue devuelta a una jaula, y hasta que se terminó el ensayo, la preparación se dejó fijada a cada rata. Se recogió sangre parcial a través de la vena yugular con tiempo desde las ratas individuales 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 24 horas después de la administración.

30 La sangre recogida de cada rata se trató de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 1 y se midió para el nivel de plasma mediante cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS).

35 Los resultados se muestran en la Tabla 14 y en la Fig. 2. En la administración transdérmica, el presente compuesto mostró un moderado aumento en el nivel en sangre y una desaparición posterior, donde no se reconoció un cambio rápido en el nivel en sangre, tal como en la administración intravenosa, la administración subcutánea y la administración oral en el Ejemplo de Ensayo 1, y se obtuvieron persistentemente niveles en sangre estables. La biodisponibilidad F (%) en la administración intravenosa fue de aproximadamente 8 veces mayor en la administración transdérmica que en la administración oral. Después de la administración, no se observó ninguna anomalía en la piel.

Tabla 14

Vía de administración	Dosis (mg/kg)	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	AUC (ng.h/ml)	F (%)
Ejemplo de preparación 15	11,31	36,3	4,67	582,2	32,17

Ejemplo de ensayo 3

Los cambios en el nivel en plasma de metabolitos medidos simultáneamente con el presente compuesto en el Ejemplo de Ensayo 2 se examinaron en el Ejemplo de Ensayo 3, y los resultados de los cambios en el nivel en plasma de los mismos, junto con el fármaco inalterado, se muestran en la Fig. 3.

Las concentraciones de los metabolitos en plasma en la administración transdérmica fueron extremadamente bajas.

Ejemplo de Ensayo 4

1) Administración oral

El isómero (-) del presente compuesto (clorhidrato) se administró forzosamente por vía oral en una dosis de 10 mg/kg (10 ml/kg de 1 mg/ml de solución acuosa) a ratas SD macho en ayunas, y 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración, se recogió sangre entera de la aorta abdominal.

2) Administración intraoral (solución acuosa, preparación en polvo)

El isómero (-) del presente compuesto (clorhidrato) se vertió en una dosis de 1 mg/kg (0,1 ml/kg de 10 mg/ml de solución acuosa) en la cavidad oral de cada rata SD macho en ayunas anestesiada bajo éter. En el caso de la preparación en polvo, la preparación que había sido pesada con el fin de corresponderse con una dosis de 1 mg/kg se colocó debajo de la lengua de cada rata bajo anestesia. En cualquiera de los casos, las ratas se dejaron durante 1 minuto bajo anestesia y, a continuación, se devolvieron a las jaulas, y 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración, se recogió sangre entera de la aorta abdominal.

3) Recogida de muestras de cerebro y medición de las concentraciones en plasma y cerebro homogeneizado

La sangre recogida de cada rata se trató de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 1. Después de la recogida de sangre, la sangre en el cuerpo de cada rata se perfundió con solución salina fisiológica refrigerada, y se extirpó el cerebro. El cerebro se cortó en láminas delgadas con un cuchillo y se homogeneizó en 5 ml de solución salina fisiológica añadida por gramo de los tejidos. Se añadieron 0,5 ml de acetonitrilo a 0,5 ml del homogeneizado de cerebro que se agitó, a continuación, por medio de un mezclador de tubo de ensayo y se centrifugó a 10.000 rpm durante 5 minutos, para proporcionar un sobrenadante.

Las concentraciones del compuesto en el plasma y en el homogeneizado de cerebro se midieron mediante LC/MS/MS. De manera simultánea, los metabolitos se determinaron cuantitativamente usando estándares de metabolitos.

Los cambios en la concentración del presente compuesto en el plasma y los cambios en la concentración del mismo en el homogeneizado de cerebro medio, en la administración oral, se muestran en la Fig. 4, los de la administración intraoral (solución acuosa) se muestran en la Fig. 5, y los de la administración intraoral (preparado en polvo) se muestran en la Fig. 6. La administración intraoral, aunque la dosis era de aproximadamente 1/10 con respecto a la de la administración oral, no sólo mostró una concentración en sangre igual o superior a la de la administración oral, si no también menos metabolitos. La comparación en la concentración en el homogeneizado de cerebro indicó que la transmisibilidad del compuesto al cerebro en la administración intraoral es significativamente mayor que en la administración oral.

Ejemplo de ensayo 5

El Ejemplo de Preparación 24 se pesó con el fin de estar en una dosis de 1 mg/kg y se administró por vía rectal a cada una de las ratas SD macho anestesiadas bajo éter. El tracto intestinal antes y después de la preparación se ligó de manera que la preparación no se movió, a continuación, se suturó la parte abdominal abierta, y cada rata fue devuelta a una jaula. Se recogió sangre parcial a través de la vena yugular y se recogió en el tiempo de las ratas individuales 10 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas y 8 horas después de la administración. La sangre recogida de cada rata se trató de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 1 y se midió para sus cambios en las concentraciones del fármaco inalterado y metabolitos en el plasma mediante LC/MS/MS.

Los cambios en las concentraciones del presente compuesto y sus metabolitos en el plasma se muestran en la Fig. 7. Se observan niveles en sangre más altos y menos metabolitos en la administración intrarrectal que en la administración oral.

Ejemplo de Ensayo 6

El Ejemplo de preparación 13 se pesó con el fin de estar en una dosis de 10 mg/kg y, a continuación, se extendió en una lámina delgada impermeable al agua. Cada rata SD macho, cuyo pelo había sido eliminado el día anterior, fue anestesiada con éter, y la lámina se fijó firmemente al abdomen de la rata. A continuación, se midió el nivel en plasma de

la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 2 excepto que el punto de tiempo de recogida de sangre fue 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas, respectivamente, después de la administración. Un cambio en el nivel en plasma del compuesto se muestra en la Fig. 8.

Ejemplo de ensayo 7

5 El Ejemplo de Preparación 9 se pesó con el fin de estar en una dosis de 10 mg/kg y, a continuación, se extendió en una lámina delgada impermeable al agua. Cada rata SD macho, cuyo pelo había sido eliminado el día anterior, fue anestesiada con éter, y la lámina se fijó firmemente al abdomen de la rata. A continuación, se midió el nivel en plasma de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 2, excepto que el punto temporal de recogida de sangre fue 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 24 horas, respectivamente, después de la administración. Un cambio en el nivel en plasma del compuesto de la invención se muestra en la Fig. 9.

Ejemplo de Ensayo 8

15 El Ejemplo de preparación 5 se pesó con el fin de estar en una dosis de 1 mg/kg y, a continuación, se extendió en una lámina delgada impermeable al agua. Cada rata SD macho, cuyo pelo había sido eliminado el día anterior, fue anestesiado con éter, y la lámina se fijó firmemente al abdomen de la rata. A continuación, el nivel se midió en plasma de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 2, excepto que el punto temporal de recogida de sangre fue 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6 y 8 horas, respectivamente, después de la administración. Un cambio en el nivel en plasma del compuesto de la invención se muestra en la Fig. 10.

Ejemplo de Ensayo 9

20 Cada rata macho SD, cuyo pelo había sido eliminado el día anterior, fue anestesiado con éter, y se extendió en una lámina en la que el Ejemplo de Preparación 17 había sido extendido a fin de ser incluido en una dosis de 10 mg/kg se fijó firmemente al abdomen de la rata. A continuación, se midió el nivel en plasma de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 2, excepto que el punto temporal de recogida de sangre fue 1, 2, 4, 8 y 24 horas, respectivamente, después de la administración.

Un cambio en el nivel en plasma del compuesto de la invención se muestra en la Fig. 11.

25 Aplicabilidad industrial

Una composición para la administración transdérmica o transmucosal según la presente invención, que incluye una dosis eficaz de un racemato o una sustancia ópticamente aceptable de 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo, puede pasar por ejemplo, como una preparación adhesiva tal como un gel, una crema, un ungüento, una loción, una cataplasma, un yeso o una cinta, a través de una piel o una membrana mucosa permitiendo, de esta manera, que una dosis eficaz alcance, de manera estable, un cuerpo o un cerebro y pueda ser usado como un fármaco anti-Alzheimer, un fármaco antiparkinson, un antidepresivo, un fármaco psicoactivo o un agente terapéutico para la drogodependencia, que es un excelente fármaco libre de desventajas tales como una reducción en una dosis eficaz causada por un efecto de primer paso en el hígado, así como dolores, daños o infecciones.

35 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un gráfico que muestra cambios en un nivel en plasma del presente compuesto cuando se administra una vez por vía intravenosa, por vía subcutánea y por vía oral (O: intravenosa, Δ: subcutánea, ◆: oral).

La Fig. 2 es un gráfico que muestra un cambio en el nivel de plasma del presente compuesto donde el Ejemplo de Preparación 15 se administra por vía transdérmica.

40 La Fig. 3 es un gráfico que muestra cambios en los niveles en plasma del presente compuesto y sus metabolitos donde el Ejemplo de Preparación 15 se administró por vía transdérmica (●: el presente compuesto, □: metabolito 1, Δ: metabolito 2, X: metabolito 3).

La Fig. 4 es un gráfico que muestra cambios en los niveles en plasma y niveles en homogeneizado de cerebro del presente compuesto y sus metabolitos donde el compuesto (solución acuosa) se administró por vía oral (●: el presente compuesto, □: metabolito 1, Δ: metabolito 2, X: metabolito 3).

La Fig. 5 es un gráfico que muestra cambios en los niveles en plasma y niveles en homogeneizado de cerebro del presente compuesto y sus metabolitos donde el compuesto (soluciones acuosas) se administra por vía intraoral (●: el presente compuesto, □: metabolito 1, Δ: metabolito 2, X: metabolito 3).

La Fig. 6 es un gráfico que muestra los cambios en los niveles en plasma y los niveles en homogeneizado de cerebro del

presente compuesto y sus metabolitos donde el compuesto (en polvo) se administra por vía intraoral (●: el presente compuesto, □: metabolito 1, Δ: metabolito 2, X: metabolito 3).

5 La Fig. 7 es un gráfico que muestra cambios en los niveles en plasma del presente compuesto y sus metabolitos donde el Ejemplo de Preparación 24 se administró por vía rectal (●: el presente compuesto, □: metabolito 1, Δ: metabolito 2, X: metabolito 3).

La Fig. 8 es un gráfico que muestra un cambio en el nivel en plasma del presente compuesto donde el Ejemplo de Preparación 13 se administró por vía transdérmica.

La Fig. 9 es un gráfico que muestra un cambio en el nivel en plasma del presente compuesto donde el Ejemplo de Preparación 9 se administró por vía transdérmica.

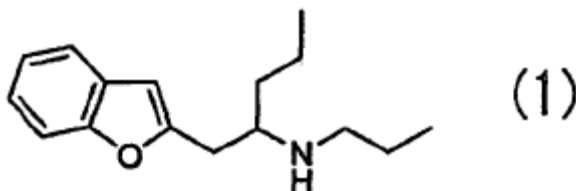
10 La Fig. 10 es un gráfico que muestra un cambio en el nivel en plasma del presente compuesto donde el Ejemplo de Preparación 5 se administró por vía transdérmica.

La Fig. 11 es un gráfico que muestra un cambio en el nivel en plasma del presente compuesto donde el Ejemplo de Preparación 17 se administró por vía transdérmica.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una dosis eficaz de un racemato o una sustancia ópticamente activa de 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano representada por la fórmula (1) siguiente o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos

5



10 y un vehículo para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, psicosis o drogodependencia, en la que la composición es para administrarse por vía transdérmica.

15 2. Composición que comprende una dosis eficaz de un racemato o una sustancia ópticamente activa de 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, psicosis o drogodependencia según la reivindicación 1, en la que el 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano es (-)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano ópticamente activo.

3. Composición que comprende una dosis eficaz de un racemato o una sustancia ópticamente activa de 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, psicosis o drogodependencia según la reivindicación 1 ó 2, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es un clorhidrato.

20 4. Composición que comprende una dosis eficaz de un racemato o una sustancia ópticamente activa de 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, psicosis o drogodependencia según la reivindicación 1 ó 2, en la que el 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano es mantenido en un estado de base libre.

25 5. Composición que comprende una dosis eficaz de un racemato o una sustancia ópticamente activa de 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, psicosis o drogodependencia según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición es una forma de dosificación de una preparación adhesiva.

FIG.1

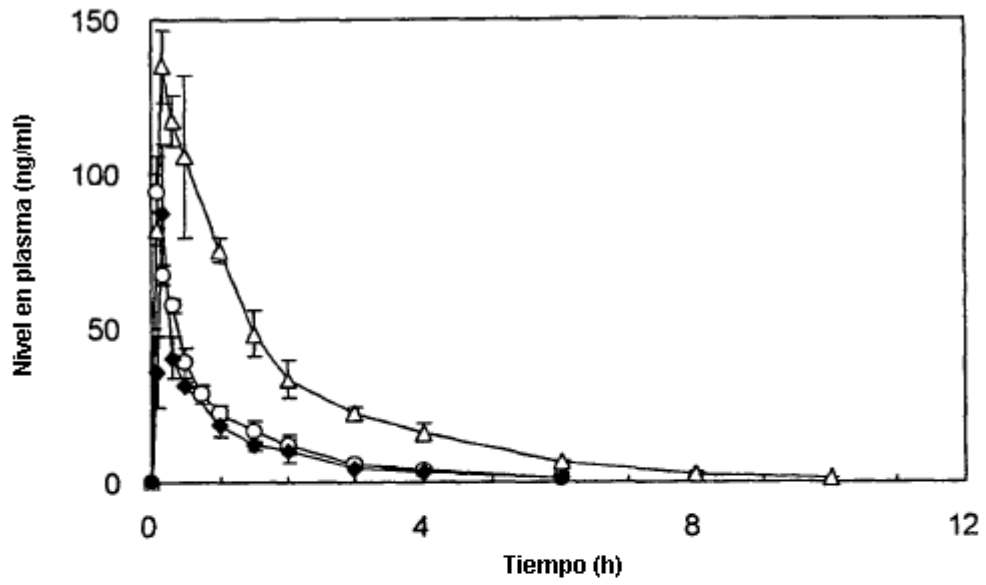


FIG.2

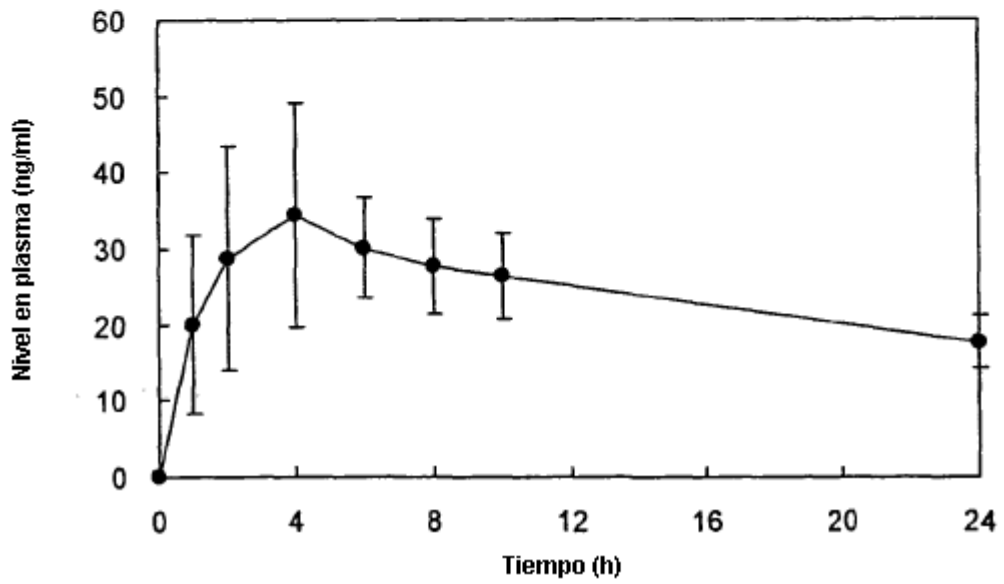


FIG.3

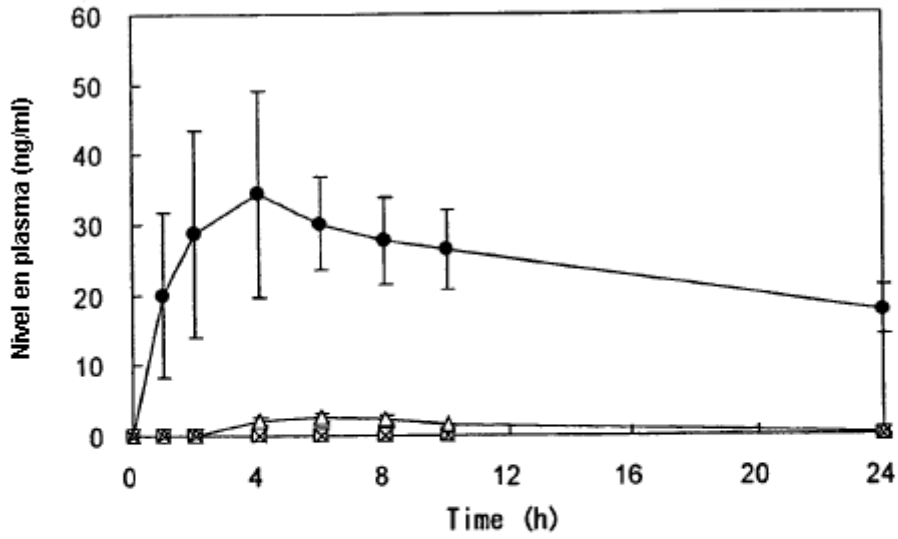
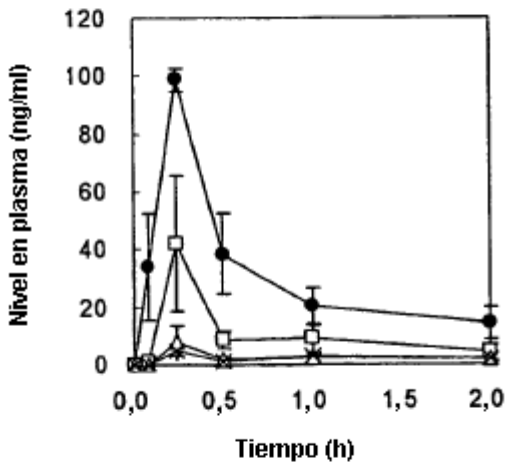


FIG.4



Nivel de homogeneizado de cerebro (ng/ml)

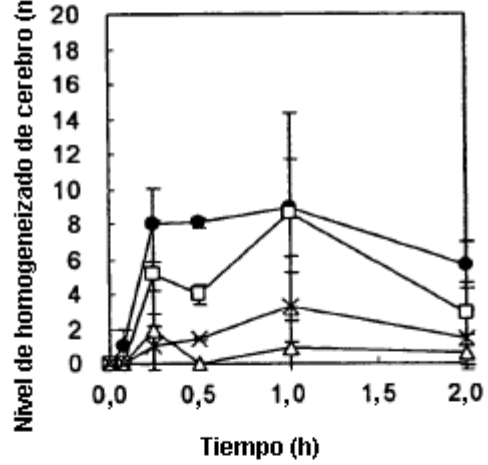
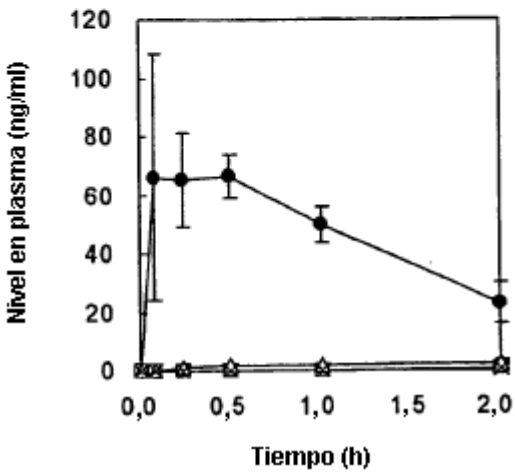


FIG.5



Nivel de homogeneizado de cerebro (ng/ml)

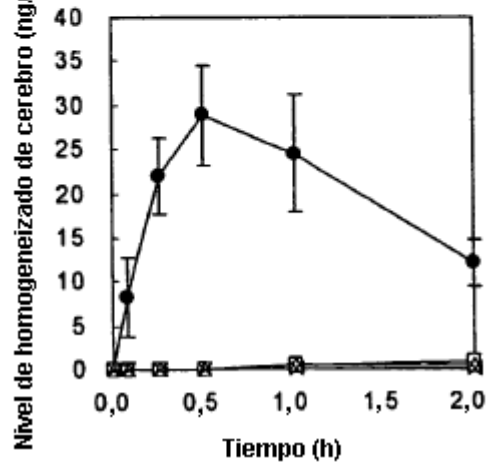


FIG.6

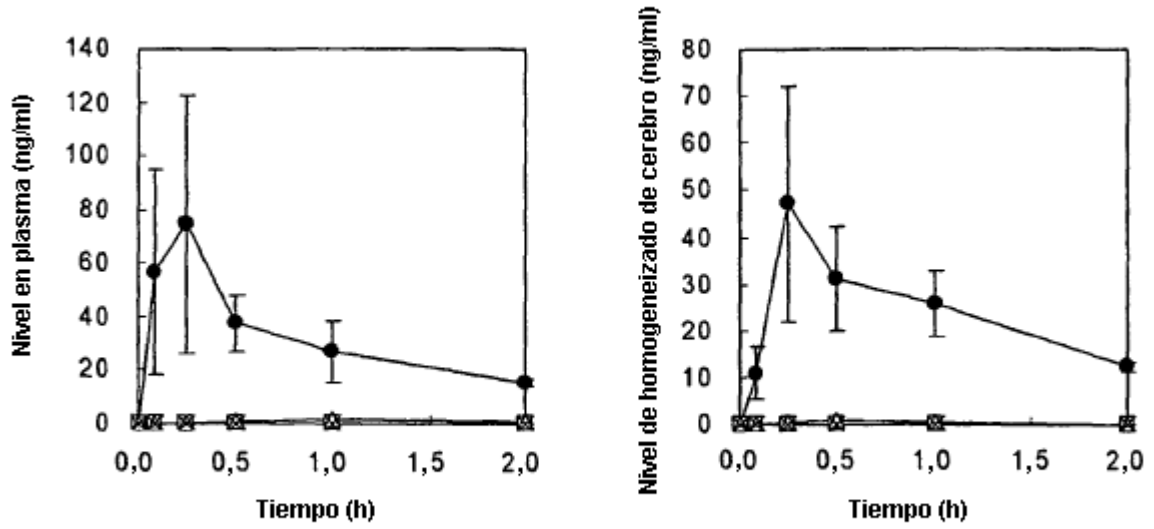


FIG.7

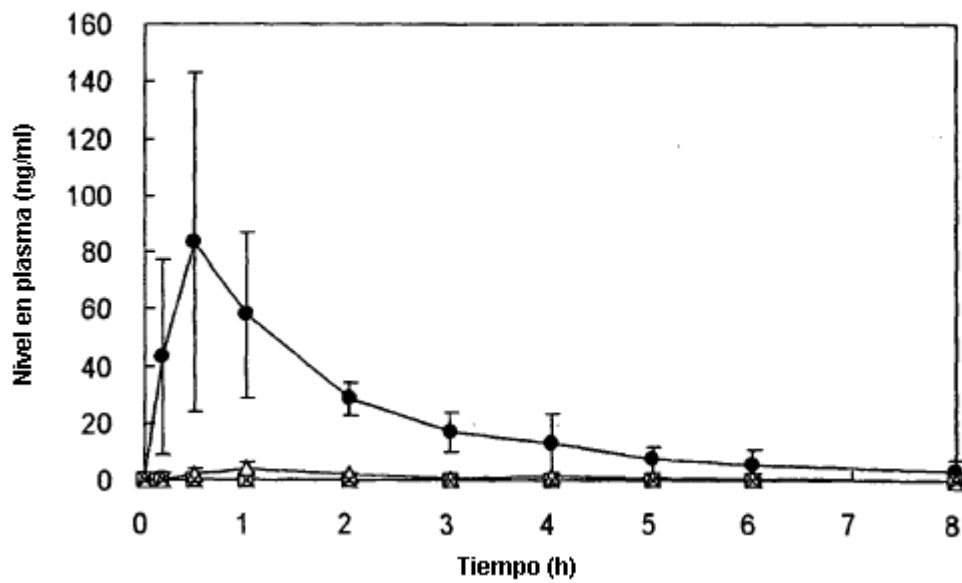


FIG.8

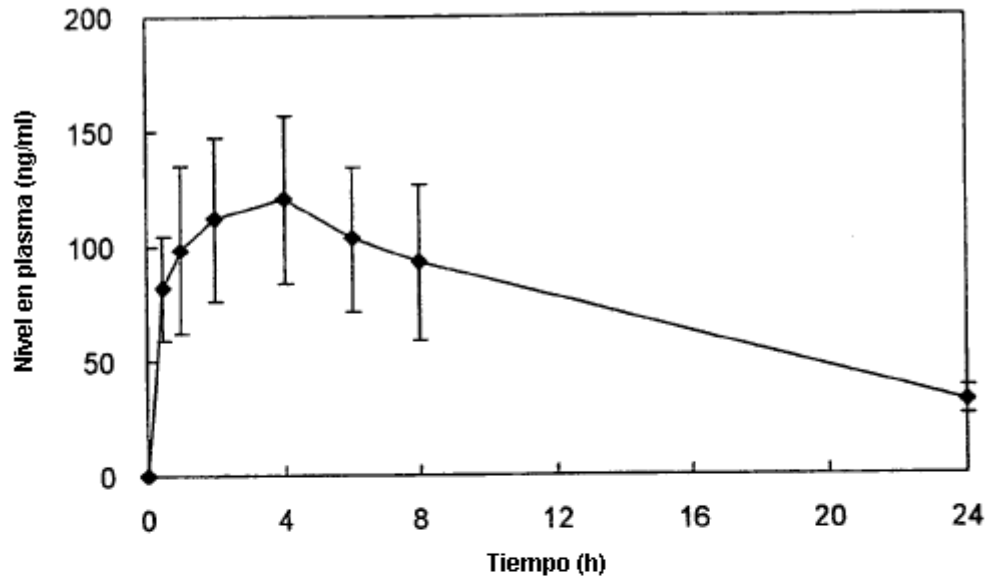


FIG.9

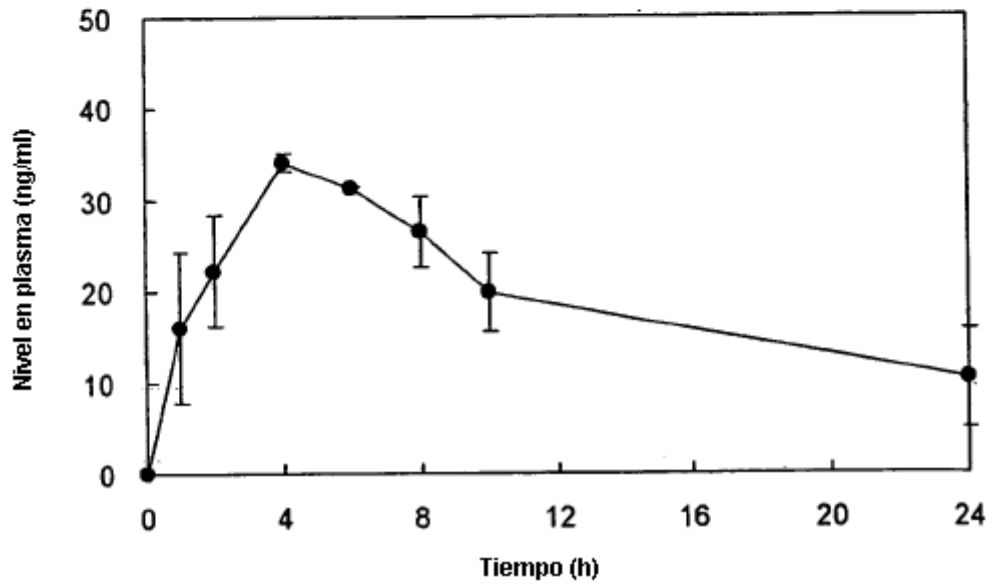


FIG.10

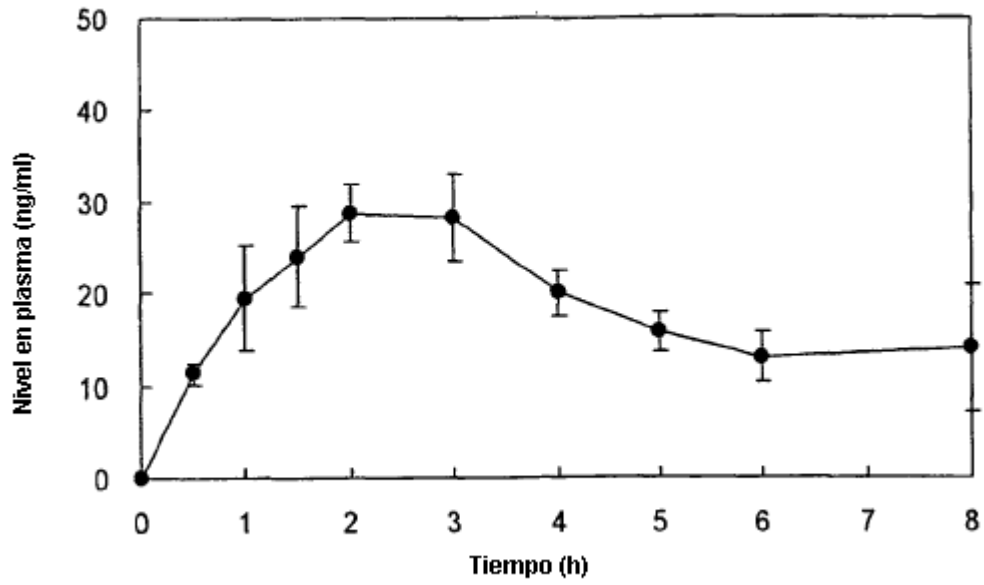


FIG.11

