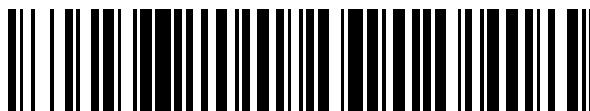


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 421**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4409	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61K 47/14	(2006.01)	A61P 37/06	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 37/08	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 17/00	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 19/10	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2009 E 09822058 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 2351566**

54 Título: **Composición farmacéutica de mejor absorción a través del tracto intestinal**

30 Prioridad:

22.10.2008 JP 2008271948

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

09.02.2015

73 Titular/es:

**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
9-19, Shimoshinjo 3-chome Higashiyodogawa-ku
Osaka-shi, Osaka 533-8651, JP**

72 Inventor/es:

**UMEDA, MASAYUKI;
KIMURA, AKIO;
UEDA, KENJI y
SAKANAKA, KOJI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 528 421 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 farmacéutica de mejor absorción a través del tracto intestinal

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 1-[2-(1-adamantil) etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea o una de sus sales (las cuales pueden denominarse de aquí en adelante como "compuesto objeto") y (b) a una sustancia lipófila que se define en la reivindicación 1.

El compuesto objeto se describe junto con el método de producción del mismo en el Documento de Patente 1, y tiene una actividad inhibidora contra la formación de TNF- α (factor de necrosis tumoral α). Por consiguiente, se sugiere que el compuesto objeto puede ser un agente terapéutico para enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoide crónica, la alergia y la diabetes (JP-A-2002-53555).

El compuesto objeto tiene una actividad inhibidora de la angiogénesis, y se sugiere que el compuesto puede ser un agente terapéutico para la retinopatía diabética, retinopatía de la precocidad, degeneración macular, glaucoma neovascular, oclusión de la vena retinal, oclusión de la arteria retinal, pterigión, rubeosis, vascularización corneal y similares (JP-A-2003-226686). Además, se sugiere que el compuesto objeto puede ser un agente terapéutico para la osteoporosis, osteoartritis, enfermedades respiratorias, enfermedades de la piel, enfermedades neurodegenerativas y similares (JP-A-2005-336173, JP-A-2005-336174, JP-A-2006-117654, JP-A-2006-117653 y JP-A-2006-143707). Como se describió anteriormente, el compuesto objeto es clínicamente un compuesto muy útil.

Por otra parte, el compuesto objeto es de baja absorción intestinal tras la administración oral, y hay algunos casos en los que no puede obtenerse una eficacia suficiente de los fármacos por administración oral. Sin embargo, no ha habido ningún informe que investigue una formulación farmacéutica que mejore la absorción intestinal del compuesto objeto, y no ha sido completamente evidente qué composición mejora la absorción intestinal del compuesto objeto.

El documento US 2003/0032623 A1 describe agentes inhibidores de la producción de TNF- α . El documento EP 1 457 205 A1 describe un agente inhibidor de la angiogénesis. El documento WO 2006/035759 A1 describe un fármaco para tratar una enfermedad respiratoria. Mural, Masaaki et. al., European Journal of Pharmacology, 588 (2008) 309-315 describe el compuesto (1-[2-(1-adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea) que inhibe la producción de TNF- α por medio de la activación de las neuronas aferentes sensibles a la capsaicina mediada vía el receptor vanilloide potencial transitorio 1 in vivo. El documento WO 97/40823 A describe composiciones farmacéuticas orales que contienen hormonas sexuales. El documento JP 2006-117653 A describe un fármaco para tratar una enfermedad de la piel. El documento JP 2006-117654 A describe un fármaco para tratar una enfermedad respiratoria.

Un objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que mejore la absorción intestinal del compuesto objeto.

Como resultado de investigaciones serias hechas por los presentes inventores para explorar una composición farmacéutica que mejore la absorción intestinal del compuesto objeto, se ha encontrado que la absorción intestinal del compuesto objeto es mejorada disolviendo el compuesto objeto en una sustancia lipófila.

Por consiguiente, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (a) 1-[2-(1-adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea o una de sus sales y (b) una sustancia lipófila.

La invención se refiere a, en particular, una composición farmacéutica que comprende (a) el compuesto objeto y (b) un éster de polipropilenglicol de un ácido graso y/o un éster de glicerina de un ácido graso.

La invención se refiere a, como aún otra realización, una composición farmacéutica que comprende (a) el compuesto objeto, (b) un éster de polipropilenglicol de un ácido graso y/o un éster de glicerina de un ácido graso, y (c) un agente solubilizante y/o un agente tensioactivo.

Tras la inyección de una disolución que contiene el compuesto objeto disuelto en una sustancia lipófila en un duodeno o un yeyuno de una rata, se confirma la entrada favorable del compuesto en la sangre, como se describe posteriormente. Por consiguiente, la invención proporciona una composición farmacéutica que mejora la absorción intestinal del compuesto objeto.

Las definiciones de los términos (tales como el átomo, el grupo y el anillo) referidos en la presente memoria se describirán en detalle más adelante. En el caso en el que se aplique la definición, el intervalo preferido y sus similares también son aplicados inclusivamente.

El grupo alquileo incluye un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, tales como un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo propileno, un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno, un grupo hexametileno, un grupo octametileno, un grupo dexametileno, un grupo dodecametileno, un grupo metilmetileno, un grupo etiletileno, un grupo dimetiletileno, un grupo propiletileno, un grupo isopropiletileno, un grupo metiltrimetileno, un grupo 1-metilpropan-1,3-diilo, un grupo 2-metilpropan-1,3-diilo y un grupo butan-1,4-diilo.

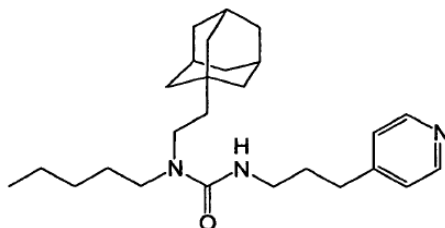
- El grupo alqueniileno incluye un grupo alqueniileno lineal o ramificado que tiene uno o más dobles enlaces y que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, tales como un grupo vinileno, un grupo propeniileno, un grupo buteniileno, un grupo penteniileno, un grupo hexeniileno, un grupo octeniileno, un grupo butanodiilideno y un grupo metilpropeniileno.
- 5 El grupo alquilo representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo octilo, un grupo decilo, un grupo dodecilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo isopentilo, un grupo isohexilo, un grupo isooctilo, un t-butilo grupo y un grupo 3,3-dimetilbutilo.
- 10 El grupo alcoxi representa un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo hexiloxi, un grupo octiloxi, un grupo deciloxi, un grupo dodeciloxi, un grupo isopropoxi y un grupo t-butoxi.
- El grupo alqueniilo representa un grupo alqueniilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, tales como un grupo 1-propeniilo, un grupo alilo, un grupo isopropeniilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 1-penteniilo, un grupo 2-penteniilo, un grupo 3-penteniilo, un grupo 4-penteniilo y un grupo 5-hexeniilo.
- 15 El alquinilo grupo representa un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, tales como un grupo etinilo, un grupo propinilo y un grupo butinilo.
- El grupo cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, tales como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo ciclodecilo y un grupo ciclododecilo.
- 20 El grupo cicloalqueniilo representa un grupo cicloalqueniilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, tales como un grupo ciclopenteniilo, un grupo ciclohexeniilo y un grupo ciclohepteniilo.
- El grupo arilo representa un anillo aromático hidrocarbonado, tales como un grupo fenilo y un grupo naftilo, el cual puede tener uno o más sustituyentes, y ejemplos del sustituyente incluyen un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo aminoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno y un grupo alquiloxi.
- 25 El grupo siloxi representa un grupo orgánico que contiene silicio, tales como un grupo trialquilsililoxi, un grupo dialquil(aril)sililoxi y un grupo alquil(diaril)sililoxi y un grupo triarilsililoxi.
- El grupo acilo representa un grupo hidrocarbonilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo o un grupo carbonilo heterocíclico. Ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo formilo como un grupo hidrocarbonilo; un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butililo, un grupo isobutililo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivaloilo, un grupo monocloroacetilo, un grupo trifluoroacetilo y similares, como un grupo alquilcarbonilo; un grupo ciclopentilcarbonilo, un grupo ciclohexilcarbonilo y similares, como un grupo cicloalquilcarbonilo; un grupo benzoilo, un grupo naftoilo, un grupo toluoilo y similares, como un grupo arilcarbonilo; y un grupo furoilo, un grupo tenoilo, un grupo picolinoilo, un grupo nicotinoilo, un grupo isonicotinoilo, un grupo imidazolilcarbonilo y similares, como un grupo carbonilo heterocíclico.
- 30 El átomo de halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.
- 35 El anillo heterocíclico representa un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado de 5 a 20 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico que contiene de 1 a 4 átomos seleccionados, por ejemplo, de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en los cuales el anillo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes, y ejemplos del sustituyente incluyen un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo aminoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquiloxi, un grupo arilo, un grupo arilalquilo y un anillo heterocíclico saturado o insaturado. Cuando el anillo heterocíclico tiene un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre en el anillo, el átomo puede ser oxidado para formar un N-óxido, un S-óxido y similares.
- 40 Ejemplos específicos del anillo heterocíclico saturado incluyen un anillo heterocíclico monocíclico, tales como pirrolidina, piperidina, homopiperidina y piperazina, cada uno de los cuales tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, morfolina, la cual tiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo, y tiomorfolina, la cual tiene un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo, y los anillos pueden estar condensados con un anillo de benceno o similares para formar un anillo heterocíclico bicíclico, tales como tetrahydroquinolina y tetrahydroisoquinolina.
- 45 Ejemplos específicos del anillo heterocíclico insaturado incluyen un anillo heterocíclico monocíclico, tales como pirrol, piridina, pirazol, imidazol, pirazina, piridazina y pirimidina, cada uno de los cuales tiene un átomo de nitrógeno en el anillo; un anillo heterocíclico bicíclico, tales como indol, quinolina, isoquinolina, benzimidazol, naftiridina, pirrolopiridina e imidazopiridina, cada uno de los cuales tiene un átomo de nitrógeno en el anillo; un anillo heterocíclico monocíclico, tal como furano, el cual tiene un átomo de oxígeno en el anillo; un anillo heterocíclico
- 50
- 55

5 bicíclico, tal como benzofurano, el cual tiene un átomo de oxígeno en el anillo; un anillo heterocíclico monocíclico, tal como tiofeno, el cual tiene un átomo de azufre en el anillo, un anillo heterocíclico bicíclico, tal como benzotiofeno, el cual tiene un átomo de azufre en el anillo; un anillo heterocíclico monocíclico, tales como oxazol, isoxazol, tiazol e isotiazol, cada uno de los cuales tiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo; y un anillo heterocíclico bicíclico, tales como benzoxazol, benzotiazol, tienopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina y furopiridina, cada uno de los cuales tiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo. El anillo heterocíclico insaturado anteriormente mencionado puede tener una estructura que parcialmente contiene un enlace saturado.

10 La sal en la invención no está particularmente limitada en tanto y cuanto la sal sea una sal farmacéuticamente aceptable, y ejemplos de la misma incluyen una sal con un ácido inorgánico, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, una sal con un ácido orgánico, tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico y ácido tartárico, y una sal con un metal alcalino o un metal alcalino térreo, tales como sodio, potasio y calcio. Una sal de amonio cuaternario del compuesto objeto está englobada en la sal de la invención. En el caso en el que haya un isómero geométrico o un isómero óptico del compuesto objeto, los isómeros están englobados en el alcance de la invención. El compuesto objeto puede estar en forma de un hidrato o un solvato.

El compuesto objeto es el siguiente:

1-[2-(1-Adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea



20 El compuesto objeto es 1-[2-(1-adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea (al cual se le puede denominar de aquí en adelante como "compuesto A").

El compuesto objeto puede ser producido, por ejemplo, según el método descrito en el documento JP-A-2002-53555.

25 Ejemplos generales de la sustancia lipófila incluyen un ácido graso, una sal de ácido graso, un éster de un ácido graso y un alcohol monohídrico, y un éster de un ácido graso y un alcohol polihídrico. Éstos se distribuyen ampliamente como un componente de un aceite y una grasa, un lípido y similares en el mundo animal y vegetal natural, y los ejemplos de la sustancia lipófila también incluyen un aceite y una grasa naturales y un lípido natural que contengan el componente.

30 El ácido graso, la sal de ácido graso, el éster de un ácido graso y un alcohol monohídrico, el éster de un ácido graso y un alcohol polihídrico, y el aceite y la grasa naturales y el lípido natural que contienen el componente, se describirán a continuación como las sustancias lipófilas.

35 El ácido graso representa un ácido graso saturado o insaturado de cadena media que tiene de 6 a 13 átomos de carbono y un ácido graso saturado o insaturado de cadena larga que tiene de 14 a 22 átomos de carbono. Ejemplos del ácido graso incluyen, como el ácido graso de cadena media, ácido caproico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido isooctanoico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido dimetiloctanoico, ácido neodecanoico, ácido undecanoico (ácido undecílico), ácido undecilénico y ácido láurico, y también incluyen, como el ácido graso de cadena larga, ácido mirístico, ácido pentadecanoico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico, linolénico, ácido ricinoleico, ácido nonadecanoico, ácido eicosenoico, ácido araquidónico y ácido behénico.

40 La sal de ácido graso incluye sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y sales de potasio) y sales de metales alcalino térreos (tales como sales de magnesio y sales de calcio) de los ácidos grasos anteriormente mencionados. Ejemplos de la sal de ácido graso incluyen caproato de sodio, caprilato de sodio, miristato de sodio y palmitato de sodio.

45 El éster de un ácido graso y un alcohol monohídrico representa ésteres de los ácidos grasos anteriormente mencionados y un alcohol monohídrico, tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, hexil alcohol, decil alcohol, cetil alcohol, isocetil alcohol, oleil alcohol, octildodecil alcohol, isoestearil alcohol y hexildecil alcohol. Ejemplos del éster de un ácido graso y un alcohol monohídrico incluyen linoleato de etilo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, linoleato de isopropilo, miristato de butilo, estearato de butilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, isooctanoato de cetilo, miristato de isocetilo, isoestearato de isocetilo, oleato de

oleilo, miristato de octildodecilo, neodecanoato de octildodecilo, palmitato de isoestearilo y dimetiloctanoato de hexildecilo.

5 El éster de un ácido graso y un alcohol polihídrico representa un éster de los ácidos grasos anteriormente mencionados y un alcohol polihídrico. El alcohol polihídrico en la presente memoria puede ser cualquier compuesto que tenga dos o más grupos hidroxilo alcohólicos en la molécula sin limitación particular, y ejemplos del mismo incluyen etilenglicol, propilenglicol y glicerina. Por consiguiente, ejemplos del éster de un ácido graso y un alcohol polihídrico incluyen un éster de ácido grado y etilenglicol, un éster de ácido graso y polipropilenglicol y un éster de ácido graso y glicerina.

10 El éster de un ácido graso y un alcohol polihídrico se forma con un enlace éster entre el grupo hidroxilo del alcohol polihídrico y uno o más ácidos grasos, y en el caso en el que varios grupos hidroxilo formen enlaces éster con ácidos grasos, los ácidos grasos pueden ser los mismos o diferentes entre sí. En el éster de un ácido graso y un alcohol polihídrico de la invención no está incluido un polímero, tal como un éster de ácido graso y polietilenglicol y un éster de ácido graso y poliglicerina.

15 Ejemplos específicos del éster de ácido grado y etilenglicol incluyen particularmente monocaprilato de etilenglicol, dicaprilato de etilenglicol, monoisooctanoato de etilenglicol y diisooctanoato de etilenglicol.

20 Ejemplos específicos del éster de polipropilenglicol de un ácido graso incluyen particularmente monocaprilato de propilenglicol (tal como el producto de nombre: Sefsol 218, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), dicaprilato de propilenglicol (tal como el producto de nombre: Sefsol 228, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), caprilato de propilenglicol (tal como el producto de nombre: CAPRYOL (nombre comercial registrado) PGMC, producido por Gattefosse Corporation), monocaprato de propilenglicol, dicaprato de propilenglicol (tal como el producto de nombre: PDD, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), monolaurato de propilenglicol (tal como el producto de nombre: Lauroglycol (nombre comercial registrado) 90, producido por Gattefosse Corporation), dilaurato de propilenglicol, laurato de propilenglicol (tal como el producto de nombre: Lauroglycol (nombre comercial registrado) FCC, producido por Gattefosse Corporation), monoisooctanoato de propilenglicol (tal como el producto de nombre: Sefsol 2126, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), diisooctanoato de propilenglicol (tal como el producto de nombre: Sefsol 2226, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), miristato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol, diestearato de propilenglicol, isoestearato de propilenglicol (Corum 5083, producido por Corum, Inc.), oleato de propilenglicol (tal como el producto de nombre: Lutrol (nombre comercial registrado) OP2000, producido por BASF SE), ricinoleato de propilenglicol, caprilato/caprato de propilenglicol, y dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (tal como el producto de nombre: Captex 200, producido por Abitec Corporation).

30 Ejemplos específicos del éster de glicerina de un ácido graso incluyen monocaprilato de glicerol (tales como los productos de nombre: HOMOTEX PT, producido por Kao Corporation, y IMWITOR 308, producido por Sasol, Ltd.), mono/dicaprilato de glicerol (tales como los productos de nombre: IMWITOR 988, producido por Sasol, Ltd., y Capmul (nombre comercial registrado) MCM C8, producido por Abitec Corporation), caprilato de glicerilo, caprato de glicerilo (tal como el producto de nombre: Capmul (nombre comercial registrado) MCM C10, producido por Abitec Corporation), glicérido caprílico/cáprico (tal como el producto de nombre: IMWITOR 742, producido por Sasol, Ltd.), monolaurato de glicerilo (tal como el producto de nombre: IMWITOR 312, producido por Sasol, Ltd.), monomiristato de glicerilo, monoestearato de glicerilo (tal como el producto de nombre: EMALOX GMS-50, producido por Nihon Emulsion Co., Ltd.), palmitato de glicerilo (tal como el producto de nombre: EMALOX GMS-P, producido por Nihon Emulsion Co., Ltd.), monoestearato/palmitato de glicerilo, gliceril palmítico/esteárico, monooleato de glicerilo (tal como el producto de nombre: MGO, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), oleato de glicerilo (tal como el producto de nombre: Capmul (nombre comercial registrado) GMO, producido por Abitec Corporation), mono/dioleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monooleato/linoleato de glicerol, ricinoleato de glicerilo (tal como el producto de nombre: Softigen 701, producido por Sasol, Ltd.), tricaproato de glicerilo, tricaprato de glicerilo, tricaprato de glicerilo (tal como el producto de nombre: Captex 1000, producido por Abitec Corporation), triundecanoato de glicerilo (tal como el producto de nombre: Captex 8227, producido por Abitec Corporation), trilaurato de glicerilo, trioleato de glicerilo, trilinoleato de glicerilo, trilinolenato de glicerilo, triglicérido caprílico/cáprico (tal como el producto de nombre: MIGLYOL (nombre comercial registrado) 810, producido por Sasol, Ltd.), tricaprato/caprato/laurato de glicerilo (tal como el producto de nombre: MIGLYOL (nombre comercial registrado) 818, producido por Sasol, Ltd.), tricaprato/caprato/linoleato de glicerilo (tal como el producto de nombre: Captex 810, producido por Abitec Corporation), tricaprato/caprato/estearato de glicerilo, y triglicérido caprílico/cáprico/mirístico/esteárico (tal como el producto de nombre: SOFTISAN 378, producido por Sasol, Ltd.).

55 Ejemplos del aceite y grasa naturales y del lípido natural que contienen el componente lipófilo incluyen aceite de almendras, aceite de babasú, aceite de borraja, aceite de semilla de grosella negra, aceite de canola, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de onagra, aceite de semilla de uva, aceite de judías silvestres, aceite de semillas de mostaza, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de almendra de palma, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de hígado de tiburón, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, aceite de palma hidrogenado y aceite de soja hidrogenado.

La sustancia lipófila en la invención es un éster de polipropilenglicol de un ácido graso o un éster de glicerina de un ácido graso, preferiblemente monocaprilato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, caprilato de propilenglicol, monocaprilato de glicerol, mono/dicaprilato de glicerol, caprilato de glicerilo o tricaprilato de glicerilo, y particular y preferiblemente monocaprilato de propilenglicol, monocaprilato de glicerol o mono/dicaprilato de glicerol.

5 La sustancia lipófila en la invención es lo más preferiblemente monocaprilato de propilenglicol.

Estas sustancias lipófilas no tienen una única composición de ácidos grasos ya que en general son producidos con una materia prima derivada de animales o plantas, pero estos materiales se usan favorablemente para los objetos de la invención. En la invención, la sustancia lipófila puede ser usada solamente o como una mezcla de dos o más clases de la misma.

10 La cantidad mezclada (relación de mezclado) de la sustancia lipófila en la composición de la invención puede ser apropiadamente controlada dependiendo del compuesto, y es preferiblemente de 0,01 a 100, más preferiblemente de 0,1 a 20, y particular y preferiblemente de 1 a 10, en términos de relación en peso con respecto al compuesto objeto.

La composición de la invención puede además comprender un agente solubilizante y/o un agente tensioactivo.

15 El agente solubilizante en la invención puede ser cualquier material que aumente la solubilidad del compuesto objeto sin limitación particular, y ejemplos del mismo incluyen un alcohol, una amida, un éster y otros agentes solubilizantes. En la invención, sin embargo, un éster de un ácido graso y un alcohol monohídrico o un alcohol polihídrico no está incluido en el éster como el agente solubilizante.

20 El alcohol monohídrico, el alcohol polihídrico, la amida, el éster y otros agentes solubilizantes en la invención se describirán a continuación.

25 Ejemplos específicos del alcohol monohídrico y el alcohol polihídrico particularmente incluyen etanol, etanol deshidratado, isopropanol, isopropanol deshidratado, butanol, butanol deshidratado, alcohol bencílico, alcohol bencílico deshidratado, etilenglicol, etilenglicol deshidratado, propilenglicol, propilenglicol deshidratado, butanodiol, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcutil, dimetilisorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(alcohol vinílico), hidroxipropil metil celulosa, otros derivados de celulosa, ciclodextrina, y un derivado de ciclodextrina.

Ejemplos específicos de la amida incluyen 2-pirrolidona, ϵ -caprolactama, una N-alquilpirrolidona (incluyendo N-metilpirrolidona), una N-hidroxialquilpirrolidona, una N-alquilpiperidona, una N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona.

30 Ejemplos específicos del éster incluyen propionato de etilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo y triacetina.

Ejemplos de los otros agentes solubilizantes particularmente incluyen dimetilisorbida, monoctano y acetona.

El agente solubilizante en la invención es preferiblemente un alcohol monohídrico o un alcohol polihídrico, y particular y preferiblemente un alcohol monohídrico.

En la invención, el agente solubilizante puede ser usado solo o como una mezcla de dos o más clases del mismo.

35 En el caso en el que el agente solubilizante se añada a la composición de la invención, la cantidad mezclada (relación de mezclado) del agente solubilizante puede ser apropiadamente controlada dependiendo del compuesto, y es preferiblemente de 0,001 a 10, más preferiblemente de 0,005 a 5, y particular y preferiblemente de 0,01 a 2, en términos de relación en peso con respecto al compuesto objeto.

40 El agente tensioactivo en la invención puede ser cualquier material que aumente la solubilidad del compuesto objeto sin limitación particular, y ejemplos del mismo incluyen un tensioactivo iónico, tales como una sal biliar, un fosfolípido y un tensioactivo catiónico, un tensioactivo no iónico, tales como un éter de alquilo polioxietileno, un éster de ácido graso de sorbitán polioxietileno, aceite de ricino polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, un éster de ácido graso y polietilenglicol, un éster de ácido graso y sorbitán, un éster de ácido graso y sacarosa, un copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, un éster de ácido graso y poliglicerina y un glicérido saturado poliglicolado, y otros agentes tensioactivos.

45 La sal biliar, el fosfolípido, el tensioactivo catiónico, el éter de alquilo polioxietileno, el éster de ácido graso de sorbitán polioxietileno, el aceite de ricino polioxietileno, el aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, el éster de ácido graso y polietilenglicol, el éster de ácido graso y sorbitán, el éster de ácido graso y sacarosa, el copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, el éster de ácido graso y poliglicerina, el glicérido saturado poliglicolado, y otros agentes tensioactivos, como el agente tensioactivo en la invención serán descritos a continuación.

50 Ejemplos específicos de la sal biliar particularmente incluyen colato de sodio, taurocolato de sodio y glicocolato de sodio.

Ejemplos específicos del fosfolípido incluyen particularmente lecitina de yema de huevo purificada y lecitina de soja purificada.

Ejemplos específicos del tensioactivo catiónico incluyen particularmente lauroil carnitina, palmitoil carnitina y miristoil carnitina.

- 5 Ejemplos específicos del éter de alquilo polioxietileno particularmente incluyen éter de oleilo polioxietileno, éter de estearilo polioxietileno, éter de cetilo polioxietileno y éter de laurilo polioxietileno.

- 10 Ejemplos específicos del éster de ácido graso de sorbitán polioxietileno particularmente incluyen polisorbato 20 (tal como el producto de nombre: CRILLET 1 HP, producido por Croda International PLC), polisorbato 60 (tal como el producto de nombre: CRILLET 3 NF, producido por Croda International PLC), polisorbato 80 (tal como el producto de nombre: CRILLET 4 HP, producido por Croda International PLC) y polisorbato 120 (tal como el producto de nombre: CRILLET 6, producido por Croda International PLC).

Ejemplos específicos del éster de ácido graso de sorbitol polioxietileno particularmente incluyen tetraoleato de sorbitol polioxietileno, hexaestearato de sorbitol polioxietileno y monolaurato de sorbitol polioxietileno.

- 15 Ejemplos específicos del aceite de ricino polioxietileno particularmente incluyen aceite de ricino PEG 20 (tal como el producto de nombre: EMALOX C-20, producido por Nihon Emulsion Co., Ltd.), aceite de ricino PEG 30 (tal como el producto de nombre: EMALOX C-30, producido por Nihon Emulsion Co., Ltd.), aceite de ricino polioxil 35 (tal como el producto de nombre: Cremophor EL, producido por BASF SE), aceite de ricino PEG 40 (tal como el producto de nombre: EMALOX C-90, producido por Nihon Emulsion Co., Ltd.) y aceite de ricino PEG 50 (tal como el producto de nombre: EMALOX C-50, producido por Nihon Emulsion Co., Ltd.).

- 20 Ejemplos específicos del aceite de ricino hidrogenado polioxietileno particularmente incluyen aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 5 (tal como el producto de nombre: HCO-5, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 10 (tal como el producto de nombre: HCO-10, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 20 (tal como el producto de nombre: HCO-20, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 30 (tal como el producto de nombre: HCO-30, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 40 (tal como el producto de nombre: HCO-40, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 50 (tal como el producto de nombre: HCO-50, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60 (tal como el producto de nombre: HCO-60, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 80 (tal como el producto de nombre: HCO-80, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.) y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 100 (tal como el producto de nombre: HCO-100, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.).

- 35 Ejemplos específicos del éster de ácido graso y polietilenglicol particularmente incluyen monolaurato de polietilenglicol (tal como el producto de nombre: EMALOX PEL-12, producido por Nihon Emulsion Co., Ltd.), monooleato de polietilenglicol (tal como el producto de nombre: MYO-10V, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.) y monoestearato de polietilenglicol. Ejemplos específicos del monoestearato de polietilenglicol incluyen estearato de PEG 10 (tal como el producto de nombre: MYS-10V, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), estearato de PEG 25 (tal como el producto de nombre: MYS-25V, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), estearato de PEG 40 (tal como el producto de nombre: MYS-40V, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), estearato de PEG 45 (tal como el producto de nombre: MYS-45V, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.) y estearato de PEG 55 (tal como el producto de nombre: MYS-55V, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.).

Ejemplos específicos del éster de ácido graso y sacarosa incluyen monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, dipalmitato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monooleato de sacarosa y dioleato de sacarosa.

- 45 Ejemplos específicos del copolímero de polioxietileno-polioxipropileno incluyen polioxietilenglicol (150) polioxipropilenglicol (35) (tal como el producto de nombre: Pluronic F-87, producido por BASF SE), polioxietilenglicol (200) polioxipropilenglicol (70) (tal como el producto de nombre: Pluronic F-127, producido por BASF SE), polioxietilenglicol (160) polioxipropilenglicol (30) (el cual también puede denominarse Poloxamer 188) (tal como el producto de nombre: Pluronic F-68, producido por BASF SE), polioxietilenglicol (20) polioxipropilenglicol (20) (tal como el producto de nombre: Pluronic L-44, producido por BASF SE) y polioxietilenglicol (105) polioxipropilenglicol (5) (el cual también puede denominarse PEP-101).

- 55 Ejemplos específicos del éster de ácido graso y poliglicerina incluyen monoestearato de diglicerilo (tal como el producto de nombre: DGMS, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), monooleato de diglicerilo (tal como el producto de nombre: DGMO-CV, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), monoisoestearato de diglicerilo (tal como el producto de nombre: DGMIS, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.), monolaurato de decaglicerilo (tal como el producto de nombre: Decaglyn 1-L, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.) y monooleato de decaglicerilo (tal como el producto de nombre: Decaglyn 1-OV, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.).

Ejemplos específicos del glicérido saturado poliglicolado incluyen Gelucire 44/14, Gelucire 50/13 y Gelucire 53/10 (todos los cuales son nombres de producto).

Ejemplos específicos de los otros agentes tensioactivos particularmente incluyen d- α -tocoferilpolietilenglicol 1000 (nombre de producto: Vitamin E TPGS NF, producido por Eastman Chemical Company).

- 5 El agente tensioactivo en la invención es preferiblemente un éster de ácido graso de sorbitán polioxietilenado, aceite de ricino polioxietilenado, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, un éster de ácido graso y poliglicerina o d- α -tocoferilpolietilenglicol 1000, y particular y preferiblemente aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado.

En la invención, el agente tensioactivo puede ser usado solo o como una mezcla de dos o más clases del mismo.

- 10 En el caso en el que el agente tensioactivo se añada a la composición de la invención, la cantidad mezclada (relación de mezclado) del agente tensioactivo puede ser apropiadamente controlada dependiendo del compuesto, y es preferiblemente de 0,001 a 20, más preferiblemente de 0,005 a 10, y particular y preferiblemente de 0,01 a 5, en términos de relación en peso con respecto al compuesto objeto.

- 15 Puede prepararse una formulación farmacéutica del compuesto objeto como una formulación única o una formulación mixta añadiendo a la misma un aditivo farmacéuticamente aceptable según las técnicas ordinariamente empleadas.

La composición de la invención puede ser conformada en una cápsula, un polvo, un gránulo, una píldora, un comprimido o una formulación líquida, y es particularmente preferida una cápsula.

- 20 La composición de la invención está en la forma de un líquido, un semi-sólido o un sólido, y puede ser usada como una cápsula, un polvo, un gránulo, una píldora, un comprimido o una formulación líquida, como está o después de añadir apropiadamente a la misma un excipiente, tales como lactosa, glucosa, D-manitol, hidrógeno-fosfato de calcio anhidro, almidón y sacarosa; un agente desintegrante, tales como carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de calcio, croscarmellosa de sodio, crospovidona, almidón, almidón parcialmente gelatinizado e hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución; un agente ligante, tales como hidroxipropil celulosa, etil celulosa, goma arábica, almidón, almidón parcialmente gelatinizado, polivinilpirrolidona y poli(alcohol vínilico); un lubricante, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, dióxido de silicio hidratado y aceite hidrogenado; un agente de revestimiento, tales como sacarosa purificada, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, etil celulosa y polivinilpirrolidona; un agente aromatizante, tales como ácido cítrico, aspartamo, ácido ascórbico y mentol; y similares.

- 30 En la invención, el lenguaje "mejorar la absorción intestinal" quiere decir que se obtiene una mayor absorción intestinal del compuesto objeto tras la administración del compuesto objeto a un paciente en la forma de una formulación sólida, tal como un comprimido, una formulación líquida (incluyendo una forma de cápsula) o similares, en comparación con el caso en el que una sustancia lipófila no está contenida en el vehículo de las formulaciones, dando de este modo lugar a una alta biodisponibilidad. En la presente memoria el término "intestinal" quiere decir intestino delgado (tales como yeyuno y duodeno), intestino grueso (tales como colon y recto) y similares.

- 35 A continuación se muestran ejemplos, pero los ejemplos son para una mejor comprensión de la invención y no restringen el alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplos 1 a 6 y Ejemplo Comparativo

- 40 Se investigó la entrada del compuesto objeto en la sangre tras la administración de la composición de la invención al duodeno de una rata.

Ejemplo 1

- 45 Se disolvieron 50 partes en peso del compuesto A en 150 partes en peso de mono/dicaprilato de glicerol (IMWITOR 988, producido por Sasol, Ltd., el cual fue el mismo en los ejemplos) para preparar una muestra. Se administró la muestra en una cantidad correspondiente a 1 mg del compuesto A a un duodeno de una rata que no estaba en ayunas (Rata macho SD, n = 3) usando una jeringa para inyecciones con una aguja. La sangre se recogió 0,25, 0,5, 1, 2, 4 y 6 horas después de la administración, y la concentración del compuesto A en el plasma sanguíneo resultante se midió por cromatografía de líquidos de alta resolución con un detector espectrómetro de masas (LC-MS/MS). El área bajo la curva concentración en el plasma-tiempo (AUC) y la concentración máxima en el plasma (Cmax) se calcularon a partir de la transición resultante de la concentración en el plasma del compuesto A.

- 50 Ejemplo 2

Se disolvieron 50 partes en peso del compuesto A en 100 partes en peso de mono/dicaprilato de glicerol, 25 partes en peso de aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 60 (HCO-60, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd., el cual fue el mismo en los ejemplos) y 25 partes en peso de etanol deshidratado para preparar una muestra. La

muestra en una cantidad correspondiente a 1 mg del compuesto A se administró a un duodeno de una rata, y a continuación se midió la transición de la concentración en el plasma, a partir de la cual se obtuvieron AUC y Cmax, de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

5 Se disolvieron 50 partes en peso del compuesto A en 227 partes en peso de mono/dicaprilato de glicerol, 113 partes en peso de aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 60 y 30 partes en peso de etanol deshidratado para preparar una muestra. La muestra en una cantidad correspondiente a 1 mg del compuesto A se administró a un duodeno de una rata, y a continuación se midió la transición de la concentración en el plasma, a partir de la cual se obtuvieron AUC y Cmax, de la misma manera que en el Ejemplo 1.

10 Ejemplo 4

15 Se disolvieron 50 partes en peso del compuesto A en 150 partes en peso de monocaprilato de propilenglicol (Sefsol 218, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd., el cual fue el mismo en los ejemplos) para preparar una muestra. La muestra en una cantidad correspondiente a 1 mg del compuesto A se administró a un duodeno de una rata, y a continuación se midió la transición de la concentración en el plasma, a partir de la cual se obtuvieron AUC y Cmax, de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5

20 Se disolvieron 50 partes en peso del compuesto A en 148 partes en peso de monocaprilato de propilenglicol y 2 partes en peso de etanol deshidratado para preparar una muestra. La muestra en una cantidad correspondiente a 1 mg del compuesto A se administró a un duodeno de una rata, y a continuación se midió la transición de la concentración en el plasma, a partir de la cual se obtuvieron AUC y Cmax, de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6

25 Se disolvieron 50 partes en peso del compuesto A en 237 partes en peso de monocaprilato de glicerol (HOMOTEX PT, producido por Kao Corporation, el cual fue el mismo en los ejemplos), 118 partes en peso de monolaurato de decaglicerilo (Decaglyn 1-L, producido por Nikko Chemicals Co., Ltd.) y 15 partes en peso de etanol deshidratado para preparar una muestra. La muestra en una cantidad correspondiente a 1 mg del compuesto A se administró a un duodeno de una rata, y a continuación se midió la transición de la concentración en el plasma, a partir de la cual se obtuvieron AUC y Cmax, de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Ejemplo comparativo

30 Se suspendieron 10 partes en peso del compuesto A en 1.000 partes en peso del líquido 1 para disoluciones de ensayo según la Farmacopea de Japón, 15ava edición (el cual de aquí en adelante en la presente memoria se denomina "líquido 1 para disoluciones de ensayo") para preparar una muestra. La muestra en una cantidad correspondiente a 1 mg del compuesto A se administró a un duodeno de una rata, y a continuación se midió la transición de la concentración en el plasma, a partir de la cual se obtuvieron AUC y Cmax, de la misma manera que en el Ejemplo 1. El líquido 1 para disoluciones de ensayo puede obtenerse disolviendo 2,0 g de cloruro de sodio y 35 7,0 mL de ácido clorhídrico en agua hasta enrasar a 1,000 mL.

Las relaciones de mezclado de las composiciones de los Ejemplos 1 a 6 y del Ejemplo Comparativo, y las AUC y Cmax así calculadas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

		Ejemplo Comparativo	Ejemplo					
			1	2	3	4	5	6
Relación de mezclado (% en peso)	Compuesto A	1,0	25,0	25,0	11,9	25,0	25,0	11,9
	Mono/dicaprilato de glicerol		75,0	50,0	54,0			
	Monocaprilato de glicerol							56,4
	Monocaprilato de propilenglicol					75,0	74,0	
	Aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 60			12,5	27,0			
	Monolaurato de decaglicerilo							28,1

	Etanol deshidratado			12,5	7,1		1,0	3,6
	Líquido 1 para disoluciones de ensayo	99,0						
	AUC (h.ng/mL)	49,1	60,1	90,7	116	78,4	146	84,0
	Cmax (ng/mL)	16,4	21,1	40,0	86,9	39,0	53,9	37,3

- 5 Como es evidente a partir de la comparación entre el Ejemplo Comparativo y los Ejemplos 1 y 4 en la Tabla 1, se demostró que las AUC y Cmax en el caso en el que el compuesto A (correspondiente a 1 mg) disuelto en mono/dicaprilato de glicerol o monocaprilato de propilenglicol se administró a un duodeno fueron mayores que las del caso en el que el compuesto A se administró como un líquido en suspensión en el líquido 1 para disoluciones de ensayo (el cual simulaba el estado en el que una formulación sólida ordinaria, tal como un comprimido, se desintegraba en una cavidad gástrica). En particular, el monocaprilato de propilenglicol proporcionó altas AUC y Cmax en comparación con el mono/dicaprilato de glicerol, el cual era una sustancia lipófila de la misma clase. Esto es un resultado sorprendente.
- 10 Además, como es evidente a partir de la comparación de los Ejemplos 1 a 5, se confirmó que la adición de etanol deshidratado como un agente solubilizante y/o de aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado o monolaurato de decaglicerilo como un agente tensioactivo aumentó adicionalmente las AUC y Cmax.
- Como se muestra en el Ejemplo 6, se observó que el uso de monocaprilato de glicerol como la otra sustancia lipófila proporcionó una tendencia similar.
- 15 Por consiguiente, se considera que la composición que comprende el compuesto objeto, el cual está representado por el compuesto A, y la sustancia lipófila, la cual está representada por monocaprilato de propilenglicol, mono/dicaprilato de glicerol y monocaprilato de glicerol, mejora considerablemente la absorción intestinal del compuesto objeto.
- Ejemplos 7 a 12
- 20 Se investigó la entrada del compuesto objeto en la sangre tras administrar la composición de la invención a un yeyuno de una rata.
- Ejemplo 7
- 25 Se disolvieron 50 partes en peso del compuesto A en 120 partes en peso de monocaprilato de propilenglicol, 5 partes en peso de aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 60 y 25 partes en peso de etanol deshidratado para preparar una muestra. La muestra en una cantidad correspondiente a 1 mg del compuesto A se administró a un yeyuno de una rata (Rata macho SD, n = 3) mantenida en ayunas toda la noche usando una jeringa para inyecciones con una aguja. La sangre se recogió a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4 y 6 horas después de la administración, y la concentración del compuesto A en el plasma sanguíneo resultante se midió por cromatografía de líquidos de alta resolución con un detector espectrómetro de masas (LC-MS/MS). Las AUC y Cmax se calcularon a partir de la
- 30 transición resultante de la concentración en el plasma del compuesto A.
- Ejemplo 8
- 35 Se disolvieron 50 partes en peso del compuesto A en 100 partes en peso de monocaprilato de propilenglicol, 25 partes en peso de aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 60 y 25 partes en peso de etanol deshidratado para preparar una muestra. La muestra en una cantidad correspondiente a 1 mg del compuesto A se administró a un yeyuno de una rata, y a continuación se midió la transición de la concentración en el plasma, a partir de la cual se obtuvieron AUC y Cmax, de la misma manera que en el Ejemplo 7.
- Ejemplo 9
- 40 Se disolvieron 50 partes en peso del compuesto A en 100 partes en peso de monocaprilato de propilenglicol, 25 partes en peso de polisorbato 80 (CRILLET 4 HP, producido por Croda International PLC, el cual fue el mismo en los ejemplos) y 25 partes en peso de etanol deshidratado para preparar una muestra. La muestra en una cantidad correspondiente a 1 mg del compuesto A se administró a un yeyuno de una rata, y a continuación se midió la transición de la concentración en el plasma, a partir de la cual se obtuvieron AUC y Cmax, de la misma manera que en el Ejemplo 7.
- Ejemplo 10
- 45 Se disolvieron 50 partes en peso del compuesto A en 100 partes en peso de monocaprilato de propilenglicol, 25 partes en peso de aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor EL, producido por BASF SE) y 25 partes en peso de etanol

deshidratado para preparar una muestra. La muestra en una cantidad correspondiente a 1 mg del compuesto A se administró a un yeyuno de una rata, y a continuación se midió la transición de la concentración en el plasma, a partir de la cual se obtuvieron AUC y Cmax, de la misma manera que en el Ejemplo 7.

Ejemplo 11

- 5 Se disolvieron 50 partes en peso del compuesto A en 125 partes en peso de monocaprilato de glicerol y 25 partes en peso de etanol deshidratado para preparar una muestra. La muestra en una cantidad correspondiente a 1 mg del compuesto A se administró a un yeyuno de una rata, y a continuación se midió la transición de la concentración en el plasma, a partir de la cual se obtuvieron AUC y Cmax, de la misma manera que en el Ejemplo 7.

Ejemplo 12

- 10 Se disolvieron 50 partes en peso del compuesto A en 100 partes en peso de monocaprilato de glicerol, 25 partes en peso de aceite de ricino polioxil 35 y 25 partes en peso de etanol deshidratado para preparar una muestra. La muestra en una cantidad (correspondiente a 1 mg del compuesto A se administró a un yeyuno de una rata, y a continuación se midió la transición de la concentración en el plasma, a partir de la cual se obtuvieron AUC y Cmax, de la misma manera que en el Ejemplo 7.
- 15 Las relaciones de mezclado de las composiciones de los Ejemplos 7 a 12 y las AUC y Cmax así calculadas se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

		Ejemplo					
		7	8	9	10	11	12
Relación de mezclado (% en peso)	Compuesto A	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
	Mono/dicaprilato de propilenglicol	60,0	50,0	50,0	50,0		
	Monocaprilato de glicerol					62,5	50,0
	Aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60	2,5	12,5				
	Polisorbato 80			12,5			
	Aceite de ricino polioxil 35				12,5		12,5
	Etanol deshidratado	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
AUC (h.ng/mL)		65,2	94,1	67,9	75,5	54,4	69,4
Cmax (ng/mL)		32,6	48,4	27,8	29,8	21,8	36,2

- 20 Como es evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 2, también se obtuvieron AUC y Cmax favorables, que fueron similares al caso de la administración a un duodeno, en el caso en el que el compuesto A (correspondiente a 1 mg) disuelto en monocaprilato de propilenglicol o monocaprilato de glicerol se administró a un yeyuno.

- 25 Por consiguiente, se considera que la composición que contiene el compuesto objeto, el cual está representado por el compuesto A, y la sustancia lipófila, la cual está representada por monocaprilato de propilenglicol y monocaprilato de glicerol, mejora considerablemente la absorción intestinal del compuesto objeto.

Ejemplos 13 a 15

Se investigó la entrada del compuesto objeto en la sangre tras administrar oralmente a un perro la composición de la invención cargada en una cápsula.

Ejemplo 13

- 30 Se disolvieron 50 partes en peso del compuesto A en 227 partes en peso de mono/dicaprilato de glicerol, 113 partes en peso de aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60 y 30 partes en peso de etanol deshidratado para preparar una muestra. La muestra en una cantidad correspondiente a 20 mg del compuesto A se cargó en una cápsula dura de gelatina (Qualicaps Cápsula nº1), y a continuación se administró oralmente a un perro (perro raza beagle macho, n = 1) mantenido en ayunas toda la noche. La sangre se recogió a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración, y la concentración del compuesto A en el plasma sanguíneo resultante se midió por cromatografía de líquidos de alta resolución con un detector espectrómetro de masas (LC-MS/MS). Las AUC y Cmax se calcularon a partir de la transición resultante de la concentración en el plasma del compuesto A.
- 35

Ejemplo 14

75 partes en peso del compuesto A se disolvieron en 203 partes en peso de mono/dicaprilato de glicerol, 102 partes en peso de aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 60 y 40 partes en peso de etanol deshidratado para preparar una muestra. La muestra en una cantidad correspondiente a 20 mg del compuesto A se cargó en una cápsula y se administró oralmente a un perro, y a continuación se midió la transición de la concentración en el plasma, a partir de la cual se obtuvieron AUC y Cmax, de la misma manera que en el Ejemplo 13.

Ejemplo 15

Se disolvieron 50 partes en peso del compuesto A en 237 partes en peso de monocaprilato de glicerol, 118 partes en peso de monolaurato de decaglicerilo y 15 partes en peso de etanol deshidratado para preparar una muestra. La muestra en una cantidad correspondiente a 20 mg del compuesto A se cargó en una cápsula y se administró oralmente a un perro, y a continuación se midió la transición de la concentración en el plasma, a partir de la cual se obtuvieron AUC y Cmax, de la misma manera que en el Ejemplo 13.

Las AUC y Cmax así obtenidas en los Ejemplos 13 a 15 se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

		Ejemplo		
		13	14	15
Relación de mezclado (% en peso)	Compuesto A	11,9	17,9	11,9
	Mono/dicaprilato de glicerol	54,0	48,3	
	Monocaprilato de glicerol			56,4
	Aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 60	27,0	24,3	
	Monolaurato de decaglicerilo			28,1
	Etanol deshidratado	7,1	9,5	3,6
AUC (h.ng/mL)		16,0	28,0	18,3
Cmax (ng/mL)		6,37	10,2	10,4

Como es evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 3, también se obtuvieron AUC y Cmax favorables, que fueron similares a los casos de administración a un duodeno y de administración a un yeyuno, en el caso en el que el compuesto A (correspondiente a 20 mg) disuelto en mono/dicaprilato de glicerol o monocaprilato de glicerol se cargó en una cápsula y se administró oralmente.

Por consiguiente, se considera que la composición que contiene el compuesto objeto, que está representado por el compuesto A, y la sustancia lipófila, que está representado por mono/dicaprilato de glicerol y monocaprilato de glicerol, mejora considerablemente la absorción intestinal del compuesto objeto incluso en el caso en el que la composición se carga en una cápsula y se administra oralmente.

Ejemplo de formulación

La invención se describirá más específicamente con referencia a ejemplos de formulaciones, pero la invención no está limitada a los ejemplos de formulaciones.

Ejemplo de formulación 1

Cápsula (contenido en 200 mg)

Compuesto A	50 mg
Monocaprilato de propilenglicol	148 mg
Etanol deshidratado	2 mg

Se carga en una cápsula una disolución obtenida mezclando los componentes anteriormente mencionados, produciendo de este modo una cápsula. La cantidad del compuesto A, y las clases y/o cantidades de los aditivos pueden ser apropiadamente cambiadas para proporcionar la cápsula pretendida que tenga un contenido diferente del compuesto A.

Ejemplo de formulación 2

Formulación líquida (en 210 mg)

	Compuesto A	25 mg
	Mono/dicaprilato de glicerol	113,5 mg
5	Aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 60	56,5 mg
	Etanol deshidratado	15 mg

La cantidad del compuesto A, y las clases y/o cantidades de los aditivos pueden ser apropiadamente cambiadas para proporcionar la formulación líquida pretendida que tenga un contenido diferente del compuesto A.

Ejemplo de formulación 3

10 Comprimido (en 200 mg)

	Compuesto A	50 mg
	Monocaprilato de propilenglicol	2 mg
	Lactosa	95 mg
	Almidón de maíz	40 mg
15	Carboximetil celulosa de calcio	6 mg
	Hidroxipropil celulosa	6 mg
	Estearato de magnesio	1 mg

20 Se reviste un comprimido que tiene la formulación anteriormente mencionada con 3 mg de un agente de revestimiento (por ejemplo, un agente de revestimiento, tales como hidroxipropil metil celulosa, macrogol, talco, óxido de titanio o una resina de silicona) para dar un comprimido diana. La cantidad del compuesto A, y las clases y/o cantidades de los aditivos pueden ser apropiadamente cambiadas para proporcionar el fármaco en forma del comprimido pretendido que tenga un contenido diferente del compuesto A.

La invención es útil para proporcionar una composición farmacéutica que mejore la absorción intestinal del compuesto objeto.

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende (a) 1-[2-(1-adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea o una de sus sales y (b) una sustancia lipófila, donde la sustancia lipófila es un éster de polipropilenglicol de un ácido graso y/o un éster de glicerina de un ácido graso.
- 5 2. La composición según la reivindicación 1, donde la sustancia lipófila es al menos una seleccionada del grupo que consiste en monocaprilato de propilenglicol, monocaprilato de glicerol y mono/dicaprilato de glicerol.
3. La composición según la reivindicación 1, donde la sustancia lipófila es monocaprilato de propilenglicol.
4. La composición según la reivindicación 2, la cual comprende un agente solubilizante y/o un agente tensioactivo.
- 10 5. La composición según la reivindicación 1, para usar en la mejora de la absorción intestinal de 1-[2-(1-adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea o una sal en un paciente.
6. Uso de 1-[2-(1-adamantil)etil]-1-pentil-3-[3-(4-piridil)propil]urea o una de sus sales, para producir la composición farmacéutica según la reivindicación 1.
- 15 7. El uso según la reivindicación 6, donde la sustancia lipófila es al menos una seleccionada del grupo que consiste en monocaprilato de propilenglicol, monocaprilato de glicerol y mono/dicaprilato de glicerol.
8. El uso según la reivindicación 6, donde la sustancia lipófila es monocaprilato de propilenglicol.
9. El uso según la reivindicación 7, donde la composición farmacéutica comprende un agente solubilizante y/o un agente tensioactivo.