

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106894-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:45:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO METODOS PARA ADMINISTRAR (4AR,10AR)-1-N-PROPIL-

1,2,3,4,4A,5,10,10A-OCTAHIDRO-BENZO[G]QUINOLIN-6,7-DIOL

Y COMPUESTOS RELACIONADOS A TRAVES DE LA MUCOSA ORAL, LA

MUCOSA NASAL O LA PIEL, Y SUS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO COPENHAGE, DINAMARCA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106894- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:45:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: H. LUNDBECK A/S

Sociedad constituida y existente bajo las

leyes de Dinamarca.

Dirección: 9, Ottiliavej,

DK-2500,

Copenhagen,

Dinamarca

Domicilio: Copenhagen,

Dinamarca

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE

O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)

(72)

1. Håkan WIKSTROÖM

Smörkullevägen 37,

S-45746 Hamburgsund

Suecia

3. Niels MØRK

Bakkevej 59,

DK-2830 Virum,

Dinamarca

5. Benny BANG-ANDERSEN

Lillegrund 33,

DK-2300 Copenhagen S.,

Dinamarca

7. Ask PÜSCHL

Harsdorffsvej 7A, 4tv,

DK-1874 Frederiksberg C,

Dinamarca

2. Morten JØRGENSEN

Aldershvilevej 94,

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

4. Jennifer LARSEN

Bellisvej 21,

DK-400 Roskilde,

Dinamarca

6. Thomas Nikolaj SAGER

Stormosevej 35,

DK-2765 Smørum

Dinamarca

8. Lars TORUP

Inavej 41,

DK-3500 Værløse,

Dinamarca

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK2010/050050

Publicación Internacional No. WO 2010/097091

Fecha: 26 de febrero de 2010

Fecha: 02 de septiembre de 2010

6

Título (54)

MÉTODOS PARA ADMINISTRAR (4AR,10AR)-1-N-PROPIl-1,2,3,4,4A,5,10,10A-

OCTAHIDRO-BENZO[G]QUINOLIN-6,7-DIOL Y COMPUESTOS RELACIONADOS A

TRAVÉS DE LA MUCOSA ORAL, LA MUCOSA NASAL O LA PIEL, Y SUS

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

7

Clasificación Internacional (51) A61K 009/020

8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>DK</u>	<u>27 de febrero de 2009</u>	<u>PA 200900274</u>
	<u>US</u>	<u>27 de febrero de 2009</u>	<u>61/155,933</u>
	<u>DK</u>	<u>27 de febrero de 2009</u>	<u>PA 200900279</u>
	<u>US</u>	<u>27 de febrero de 2009</u>	<u>61/155,942</u>
	<u>DK</u>	<u>27 de febrero de 2009</u>	<u>PA 200900282</u>
	<u>US</u>	<u>27 de febrero de 2009</u>	<u>61/155,957</u>

9

Comprobante de pago No.: 11-0078904 Fecha: 16 de agosto de 2011
Comprobante de pago No.: 11-0078858 Fecha: 16 de agosto de 2011

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.

☒

Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$162.000.oo.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poder de la sociedad **H. LUNDBECK A/S.**

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☐

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010097091 A1.

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐

Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12x12

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

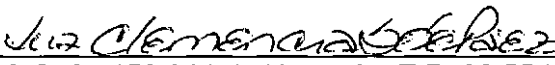
12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :



C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555



SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/097091 A1

Descripción:

Páginas 102 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s) 5

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhague, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

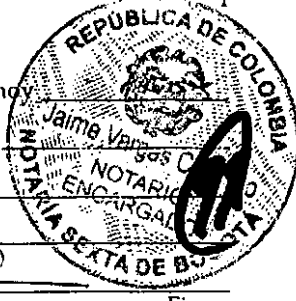
In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name, cancellation, and the registration of licenses of use of those rights; b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative or judicial nullity, injunctive measures, concession of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights and actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above determined matters, they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify the acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen
Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department

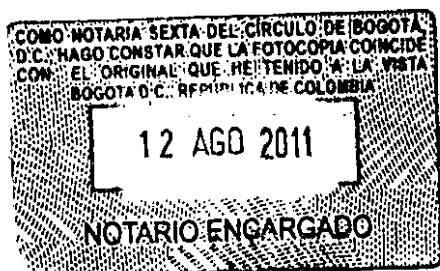


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attörney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co. si el poderdante es una sociedad, el Señor Consul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

6

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

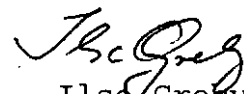
que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.


Ilse Greby
notario público

Derechos: 200,- DKK.

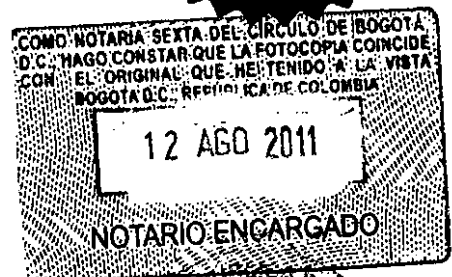


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

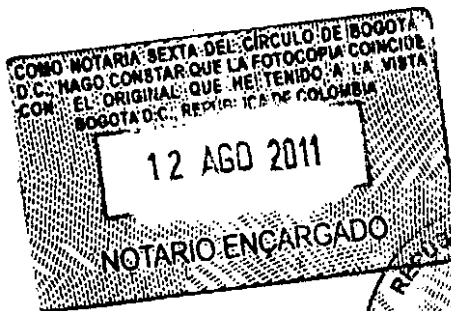
ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 10 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.


INGENIERO ELGAART



Notary public of C
Denmark





The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.

Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF

PIA SØDEQUIST

(SIGNED)

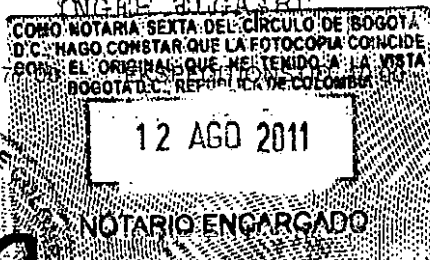
FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.
E.A.

18 MAY 1998

KAMPMANNSGADE 1

1780 KOBENHAVN V

TELEFON 33 30 7000



8

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A :

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

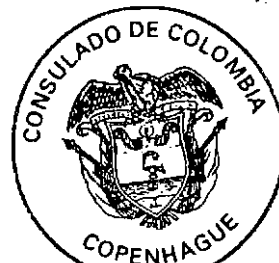
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL -1 PM 2:40
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

651248
Cuba Vargas
QUINTA FOLIA DE ENLACE
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
12 AGO 2011
NOTARIO ENCARGADO

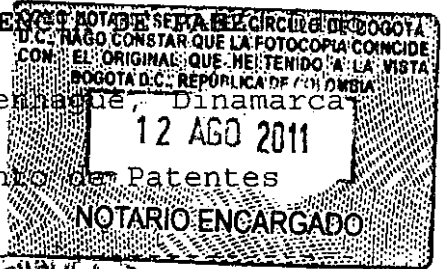


TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENTE y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca (firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)



El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague, Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el 19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

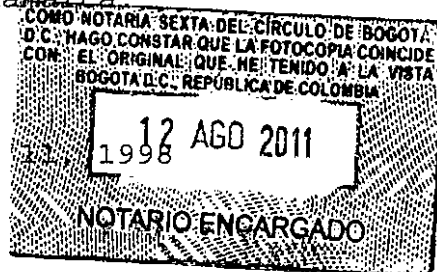
atestigua que

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada y constituida bajo las disposiciones de la Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 12, 1998
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE, DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo de 1998. (firmado) INGER ELGAARD



Nº 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

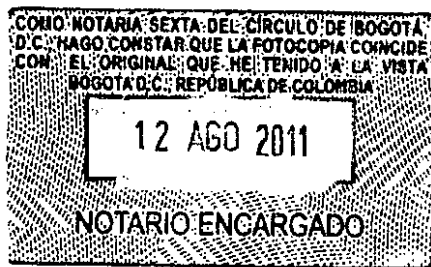
Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

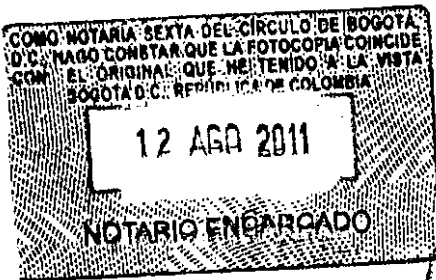
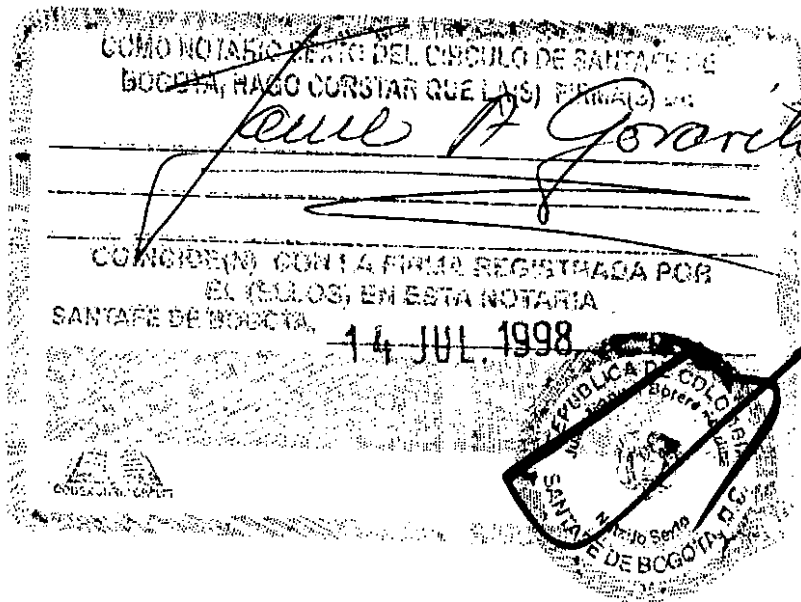
COLO: 3003-801-001-0

WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
SUVA FIRMA APARECERÁ EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑANDO LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA





NOTARIA SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

12 AGO 2011

NOTARIA SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el : 11/06/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

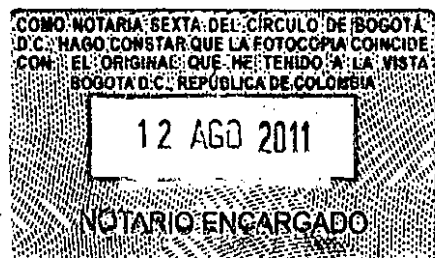
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

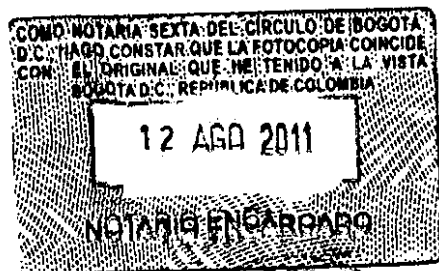
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
 RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparación) *Eniko Ferrero*
Williamson y Luz Clemencia
Suárez de Róz
 Quien(na) exhibió(n) la(s) C.C.
 CC 138019 TP 3429
 CC 35456344 TP 23555
 Y declararon que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Eniko Ferrero
Luz Clemencia Suárez de Róz



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 September 2010 (02.09.2010)



PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/097091 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/473 (2006.01)
A61K 9/68 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)

Smørum (DK). PÜSCHL, Ask [DK/DK]; Harsdorffsvej
7A, 4tv, DK-1874 Frederiksberg C (DK). TORUP, Lars
[DK/DK]; Inavej 41, DK-3500 Værløse (DK).

(21) International Application Number:

PCT/DK2010/050050

(74) Common Representative: H. LUNDBECK A/S; Corpo-
rate Patents and Trademarks, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby
(DK).

(22) International Filing Date:

26 February 2010 (26.02.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PA 200900274 27 February 2009 (27.02.2009) DK
61/155,933 27 February 2009 (27.02.2009) US
PA 200900279 27 February 2009 (27.02.2009) DK
61/155,942 27 February 2009 (27.02.2009) US
PA 200900282 27 February 2009 (27.02.2009) DK
61/155,957 27 February 2009 (27.02.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): H.
LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Val-
by (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WIKSTRÖM,
Håkan [SE/SE]; Gamla Vägen 15, S-45070 Ham-
burgsund (SE). JØRGENSEN, Morten [DK/DK]; Alder-
shvilevej 94, DK-2880 Bagsværd (DK). MØRK, Niels
[DK/DK]; Bakkevej 59, DK-2830 Virum (DK).
LARSEN, Jennifer [CA/DK]; Bellisvej 21, DK-4000
Roskilde (DK). BANG-ANDERSEN, Benny [DK/DK];
Lillegrund 33, DK-2300 Copenhagen S (DK). SAGER,
Thomas, Nikolaj [DK/DK]; Stormosevej 35, DK-2765

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: METHODS OF ADMINISTERING (4AR, 10AR)-1-N-PROPYL-1, 2,3,4A7 S11O7 IOA-OCTAHYDROBENZO [G]
QUINOLINE-6,7-DIOL AND RELATED COMPOUNDS ACROSS THE ORAL MUCOSA, THE NASAL MUCOSA OR THE
SKIN AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

(57) Abstract: Disclosed are pharmaceutical compositions and methods for the administration of (4aR,10aR)-1- n-
propyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol or a pharmaceutically acceptable salt thereof and related com-
pounds for the treatment of neurological disorder such as Parkinson's disease and restless leg syndrome.

WO 2010/097091 A1

**MÉTODOS PARA ADMINISTRAR (4AR,10AR)-1-N-PROPIl-
1,2,3,4,4A,5,10,10A-OCTAHIDRO-BENZO[G]QUINOLIN-6,7-DIOL Y
COMPUESTOS RELACIONADOS A TRAVÉS DE LA MUCOSA ORAL, LA
MUCOSA NASAL O LA PIEL, Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS**

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos para administrar (4aR,10aR)-1-n-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol para el tratamiento de trastornos neurológicos y sus composiciones farmacéuticas.

10

ANTECEDENTES

El uso de agentes que reemplazan a la dopamina en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson (EP) ha sido exitoso sin duda alguna en el aumento de la calidad de vida de los pacientes. L-DOPA, la cual se ha utilizado durante muchos años y sigue siendo el patrón oro para el tratamiento de la EP, alivia los síntomas motores de la EP caracterizados por una lentitud de movimiento (bradicinesia), rigidez y/o temblor. Se entiende que L-DOPA actúa como un profármaco el cual se bio-metaboliza en dopamina (DA). DA, a su vez, activa los receptores de dopamina en el cerebro los cuales son de dos clases: receptores D1 y D2. Los receptores D1 pueden dividirse en receptores D₁ y D₅ mientras que los receptores D2 pueden dividirse en receptores D₂, D₃, y D₄. Sin embargo, la terapia de reemplazo de dopamina tiene limitaciones, especialmente luego de tratamiento a largo plazo.

15

20

25

Los pacientes que padecen de EP pueden tener ciclos de periodos de "funcionalismo normal" en los cuales se logra un funcionamiento normal y periodos de "acinesia" en los cuales son severamente parkinsonianos. Adicionalmente, como consecuencia, pueden experimentar una incapacidad profunda a pesar del hecho de que L-DOPA sigue siendo un agente anti-

Parkinson eficaz a lo largo del transcurso de la enfermedad (Obeso, JA, *et al. Neurology* 2000, 55, S13–23). Cabe señalar que los agonistas de DA causan menos discinesia que L-DOPA pero esto tiene un valor limitado para los pacientes con EP con discinesias debido a que muchos de ellos tienen EP moderada a severa y a menudo necesitan la eficacia de L-DOPA.

Los agentes anti-Parkinson que imitan la acción de DA han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la EP. Los agonistas de D2 selectivos tales como Pramipexol son eficaces pero carecen de eficacia en EP tardía y eventualmente necesitan la complementación o reemplazo con L-DOPA. La apomorfina es un agente anti-Parkinson de catecolamina que actúa como un potente agonista de D1/D2. En particular, este medicamento es útil como un rescate durante los períodos de “acinesia” de pacientes severamente discapacitados quienes han recibido tratamiento crónico con L-DOPA. Sin embargo, debido a su escasa biodisponibilidad oral y elevado efecto de primer paso, la apomorfina está limitada en su aplicación clínica. Para superar el elevado efecto de primer paso y la escasa biodisponibilidad oral, la apomorfina debe administrarse por vía subcutánea. En general, la escasa biodisponibilidad oral de catecolaminas ha evitado su uso clínico como medicamentos oralmente administrados.

Además de EP, otras enfermedades en las cuales un aumento en el recambio dopaminérgico puede ser beneficioso incluyen el tratamiento de la depresión y para la mejora de funciones mentales incluyendo diversos aspectos de la cognición. El recambio dopaminérgico puede tener un efecto positivo sobre el tratamiento de la obesidad como un agente anoréxico. Puede mejorar la disfunción cerebral mínima (MBD, según sus siglas en inglés), narcolepsia, y potencialmente los síntomas negativos, los positivos así como también los cognitivos de la esquizofrenia. El síndrome de las piernas inquietas (RLS, según sus siglas en inglés) y el trastorno de movimiento periódico de extremidades

(PLMD, según sus siglas en inglés) son indicaciones alternativas, las cuales son clínicamente tratadas con agonistas de DA.

Adicionalmente, la impotencia y la disfunción eréctil son también probablemente mejoradas mediante el tratamiento con agonistas de DA. Por lo tanto, la mejora de las funciones sexuales tanto en las mujeres como en los hombres es otra posible indicación para el tratamiento con agonistas de DA puesto que la disfunción eréctil (impotencia en el hombre) y la estimulación sexual en por ej. las mujeres menopáusicas (estimulación de lubricación vaginal y erección del clítoris) potencialmente puede lograrse por medio de la estimulación de receptores de DA. En este contexto, cabe señalar que la apomorfina cuando es administrada sublingualmente se emplea clínicamente para mejorar la disfunción eréctil.

Los estudios clínicos de L-DOPA y el agonista de D2 Pramipexol como terapias en la enfermedad de Huntington han demostrado resultados prometedores; por lo tanto el tratamiento de la enfermedad de Huntington es otra potencial aplicación de los compuestos de la invención. DA está involucrada en la regulación de los sistemas cardiovasculares y renales, y por lo tanto, la insuficiencia renal e hipertensión pueden considerarse indicaciones alternativas para los compuestos de la invención.

A pesar del interés duradero en el campo, evidentemente existe una necesidad no cubierta de desarrollar medicamentos eficaces y activos para el tratamiento de la EP. Un agonista mixto de D1/D2 que proporciona estimulación dopaminérgica continua puede cumplir con dichas necesidades no resueltas. Con este propósito, (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol [en adelante denominado Compuesto 10] ha sido identificado como un potente agonista de D1/D2 el cual muestra potencial para tratar la EP. Sin embargo, según lo previamente mencionado, la escasa

biodisponibilidad oral de catecolaminas ha evitado su uso clínico como medicamentos oralmente administrados.

Alternativamente, la administración a través de la mucosa oral de drogas utiliza básicamente las mucosas sublinguales y bucales como sitios de absorción, si bien puede considerarse la cavidad oral en su totalidad para la absorción de la mucosa (efecto local) y trans-mucosa (efecto sistémico) de medicamentos. Debido a la facilidad de administración, la cavidad oral es un sitio atractivo para la administración de medicamentos. Adicionalmente, la cavidad oral tiene actividad enzimática reducida en comparación con las mucosas intestinales, rectales y nasales, lo cual puede conducir a una mejorada absorción y una reducida irritación en este sitio de absorción. La cavidad oral es menos sensible al daño e irritación que el epitelio nasal.

La mucosa oral proporciona una capa protectora para los tejidos subyacentes actuando al mismo tiempo como una barrera para los microorganismos y como un control para el pasaje de sustancias a través de la cavidad oral. En los seres humanos, las membranas bucales consisten en epitelio queratinizado y no queratinizado estriado. Muchos factores, incluyendo características de partición, grado de ionización, y tamaño molecular, influyen en el transporte de medicamentos a través de la membrana. Sin embargo, muchos medicamentos no pasan a través de las membranas bucales en cantidades suficientes para ser útiles.

En general, la ruta sublingual es preferida para los trastornos que requieren administración en dosis única del medicamento mientras que a menudo se emplea la ruta bucal en casos donde es deseable una administración prolongada del medicamento. Adicionalmente, una formulación sublingual o bucal del medicamento ofrece una alternativa atractiva para pacientes por ej. pacientes que sufren de enfermedad de Parkinson que tienen dificultades para tragar

- formulaciones de medicamentos orales convencionales tales como tabletas o cápsulas. Para revisiones sobre la administración bucal de medicamentos, ver: Shojaei, *J. of Pharmacy & Pharm. Sci.*, 1998, 1, 15; Rossi et al, *Drug Discovery Today* 2005, 2, 1, 59; y Pather et al. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2008, 5, 531. La ruta sublingual generalmente produce un inicio más rápido de acción que las tabletas oralmente administradas tradicionales y la porción absorbida a través de los vasos sanguíneos sublinguales sortea los procesos metabólicos hepáticos de primer paso (Motwani et al., *Clin. Pharm.* 1991, 21, 83–94; y Ishikawa et al., *Chem. Pharm. Bull.* 2001, 49, 230–232).
- Debido a la elevada vascularidad bucal, los fármacos administrados bucalmente pueden acceder directamente a la circulación sistémica y no están sujetos a metabolismo hepático de primer pas. Adicionalmente, los agentes terapéuticos administrados por medio de la ruta bucal no están expuestos al medioambiente del tracto gastrointestinal (Mitra et al., *Encyclopedia of Pharm. Tech.* 2002, 2081–2095). Adicionalmente, la mucosa bucal tiene baja actividad enzimática con relación a las rutas nasal y rectal. Por lo tanto, el potencial para la inactivación de la droga debido a la degradación bioquímica es menos rápido y costoso que otras rutas de administración (de Varies et al., *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 1999, 8, 271–303).
- Puesto que la mucosa oral se renueva relativamente rápido, se minimiza la descoloración de la cavidad oral con la administración bucal en comparación con otros modos de administración. La administración bucal es también ventajosa con respecto a otros modos de administración. Por ejemplo, se observan irritaciones cutáneas locales con la administración transdérmica de catecolaminas. Adicionalmente, la irritación en el sitio de inyección y la precipitación de apomorfina descompuesta se asocian algunas veces con su

administración subcutánea intermitente así como también con la administración por medio de infusión continua.

Con este fin, los inventores han descubierto métodos para administrar (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol y compuestos relacionados mediante la aplicación a través de la mucosa oral. Esto se ha logrado mediante el desarrollo de novedosas composiciones farmacéuticas de dichos compuestos para la administración bucal en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson así como también las otras afecciones descritas en esta solicitud. Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para la administración bucal que comprenden uno de los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Separadamente, la mucosa nasal ofrece una alternativa a la administración oral y parenteral; la administración intranasal es una manera práctica de lograr el efecto terapéutico de muchas medicaciones. Las ventajas de este método son que los medicamentos pueden administrarse fácil y simplemente, y puede obtenerse ya sea un efecto localizado o sistémico. En la administración nasal, la sustancia biológicamente activa debe aplicarse a la mucosa nasal en un estado tal que sea capaz de penetrar la mucosa o de absorberse a través de ésta. La extensa red de capilares sanguíneos bajo la mucosa nasal es particularmente adecuada para proporcionar una rápida y eficaz absorción sistémica de medicamentos. Asimismo, la membrana epitelial nasal consiste en prácticamente una sola capa de células epiteliales (epitelio pseudoestratificado) y puede ser más adecuada para la administración de medicamentos que otras superficies de mucosas que tienen capas epiteliales escamosas, tales como la boca, vagina, etc.

Adicionalmente, la administración intranasal de medicamentos que ejercen su efecto en el cerebro puede tener la ventaja de que la barrera hematoencefálica (BBB, según sus siglas en inglés) puede ser menos engorrosa para la droga que si la droga tuviese que atravesar la BBB a través del torrente sanguíneo "normal". El comienzo de la acción también puede ser significativamente más rápido para la administración intranasal de medicamentos basados en SNC que mediante otras rutas de administración.

Los inventores han descubierto métodos para administrar (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol y compuestos relacionados mediante administración intranasal. Esto se ha logrado mediante el desarrollo de novedosas composiciones farmacéuticas de dichos compuestos para la administración intranasal en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson así como también las otras afecciones descritas en esta solicitud. Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para la administración intranasal que comprenden uno de los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, la administración de agentes farmacéuticos en la circulación sistémica a través de la piel es vista como una ruta deseable de administración proporcionando al mismo tiempo diversas otras ventajas con respecto a la administración oral. Por ejemplo, eludir el tracto gastrointestinal (GI) obviaría la irritación de GI que se produce con frecuencia y evitaría la inactivación parcial de primer paso por el hígado. Adicionalmente, la absorción estable del medicamento en períodos de horas o días puede ser preferible a los altibajos del nivel sanguíneo producidos por las presentaciones farmacéuticas orales. Adicionalmente, los pacientes a menudo se olvidan de tomar su medicina e incluso quienes observan fielmente las prescripciones médicas se cansan de

tragar píldoras, especialmente si deben tomar varias por día. La ruta transdérmica también puede ser más eficaz que la ruta oral en el sentido de que puede proporcionar una absorción relativamente más rápida o más lenta (extendida) y comienzo de la acción terapéutica.

5 La administración transdérmica también impone desafíos inherentes, en parte debido a la naturaleza de la piel. La piel es esencialmente una membrana gruesa que protege el cuerpo actuando como una barrera. Por lo tanto, el movimiento de los medicamentos o cualquier agente externo a través de la piel es un proceso complejo. La estructura de la piel incluye la epidermis relativamente
10 delgada, o capa externa, y una capa interna más gruesa denominada la dermis. Para que un medicamento penetre la piel intacta, primero debe moverse en y a través del stratum corneum, la cual es la capa externa de la epidermis. Luego, el medicamento debe penetrar la epidermis viable, dermis papilar y paredes capilares para ingresar al torrente sanguíneo o canales linfáticos. Cada tejido
15 presenta una resistencia diferente a la penetración, pero el stratum corneum es la barrera más fuerte para la absorción de los medicamentos transdérmicos y tópicos. Las células estrechamente empaquetadas del stratum corneum están llenas de queratina. La queratinización y densidad de las células pueden ser responsables de la impermeabilidad de la piel a ciertos medicamentos.

20 En años recientes, los avances en la administración transdérmica incluyen la formulación de potenciadores de la penetración (agentes que aumentan la penetración cutánea). Los potenciadores de la penetración a menudo son productos químicos lipófilos que fácilmente se mueven hacia dentro del stratum corneum y aumentan el movimiento de los medicamentos a través de la
25 piel. Los modos no químicos también han surgido para mejorar la administración transdérmica; éstos incluyen ultrasonido, iontoforesis, y electroporación.

22

Los inventores han descubierto métodos para administrar (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol y compuestos relacionados por medio de la administración transdérmica. Esto se ha logrado mediante el desarrollo de novedosas composiciones farmacéuticas de dichos compuestos para la administración transdérmica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson así como también las otras afecciones descritas en esta solicitud. Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para la administración transdérmica que comprenden uno de los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración a través de la mucosa oral, la mucosa nasal o de la piel, que comprende (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto se refiere a un uso de una composición farmacéutica para la administración a través de la mucosa oral, mucosa nasal o de la piel, que comprende (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Adicionalmente, los aspectos de la presente invención se refieren a una composición farmacéutica para la administración a través de la mucosa oral, que comprende (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un

excipiente farmacéuticamente aceptable. Un aspecto separado se refiere a una composición farmacéutica para la administración a través de la mucosa oral, que comprende *trans*-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol racémico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un
5 excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto se refiere a un método para la administración a través de la mucosa oral del enantiómero (4aR,10aR) o del *trans* isómero racémico de 1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Separadamente, un aspecto de la
10 invención se refiere al uso de una composición farmacéutica para la administración a través de la mucosa oral, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del enantiómero (4aR,10aR) o del *trans* isómero racémico de 1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un
15 medicamento para el tratamiento de un trastorno neurológico. En un aspecto, el trastorno neurológico es la enfermedad de Parkinson.

Un interés separado de la invención se dirige a un método para tratar un trastorno neurológico que comprende administrar una composición farmacéutica para aplicación administrar a través de la mucosa oral de una cantidad
20 terapéuticamente eficaz del enantiómero (4aR,10aR) o del isómero *trans* racémico de 1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el trastorno neurológico es la enfermedad de Parkinson.

Aun otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición
25 farmacéutica para la administración intranasal, que comprende (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente

aceptable. Un aspecto separado se refiere a una composición farmacéutica para la administración intranasal, que comprende *trans*-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol racémico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente
5 aceptable.

Otro aspecto se refiere a un método para la aplicación intranasal del enantiómero (4aR,10aR) o del isómero *trans* racémico de 1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Separadamente, un aspecto de la
10 invención se refiere al uso de una composición farmacéutica para la aplicación intranasal que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del enantiómero (4aR,10aR) o isómero *trans* racémico de 1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno
15 neurológico. En un aspecto, el trastorno neurológico es la enfermedad de Parkinson.

Un interés separado de la invención se refiere a un método para tratar un trastorno neurológico, que comprende administrar una composición farmacéutica para la aplicación intranasal de una cantidad terapéuticamente eficaz del
20 enantiómero (4aR,10aR) o el isómero *trans* racémico de 1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el trastorno neurológico es la enfermedad de Parkinson.

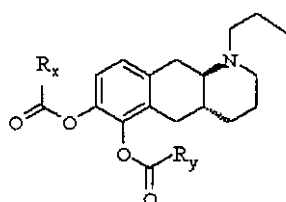
Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición
25 farmacéutica para la aplicación transdérmica que comprende (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente

aceptable. Un aspecto separado se refiere a una composición farmacéutica para la aplicación transdérmica, que comprende *trans*-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol racémico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

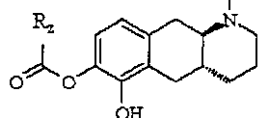
5 Otro aspecto se refiere a un método para una composición farmacéutica para la aplicación transdérmica, que comprende el enantiómero (4aR,10aR) o el isómero *trans* racémico de 1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Separadamente, un aspecto de la invención se refiere al uso de una composición
10 farmacéutica para la aplicación transdérmica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del enantiómero (4aR,10aR) o el isómero *trans* racémico de 1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno neurológico. En un aspecto, el trastorno neurológico es la
15 enfermedad de Parkinson.

Un interés separado de la invención se refiere a un método para tratar un trastorno neurológico, que comprende administrar una composición farmacéutica para la aplicación transdérmica de una cantidad terapéuticamente eficaz del enantiómero (4aR,10aR) o del isómero *trans* racémico de 1-*n*-propil-
20 1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el trastorno neurológico es la enfermedad de Parkinson.

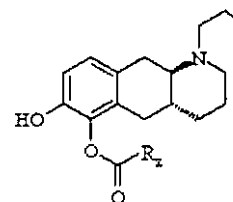
Aun otro aspecto se refiere a una composición farmacéutica para la aplicación a través de la mucosa oral, la mucosa nasal o de la piel, que
25 comprende un compuesto seleccionado entre la Fórmula 1a, 1b o 1c:



Fórmula 1a



Fórmula 1b



Fórmula 1c

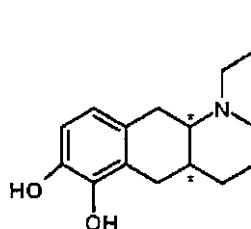
donde cada R_x , R_y , y R_z son independientemente alcanoílo C_{1-6} , cicloalquilalquilo, fenilacetilo o benzoílo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Un aspecto de la invención se dirige a una relación entre aproximadamente 0:1 y aproximadamente 1:0 de una mezcla de los diésteres asimétricos de Fórmula 1a donde $R_x \neq R_y$. Un aspecto separado de la invención se refiere a una relación entre aproximadamente 0:1 y aproximadamente 1:0 de una mezcla de los monoésteres de las Fórmulas 1b y 1c.

10 Los aspectos separados de la invención se dirigen a los usos y métodos de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 Los compuestos de la presente invención contienen dos centros quirales (denotados con * en la fórmula que aparece a continuación)

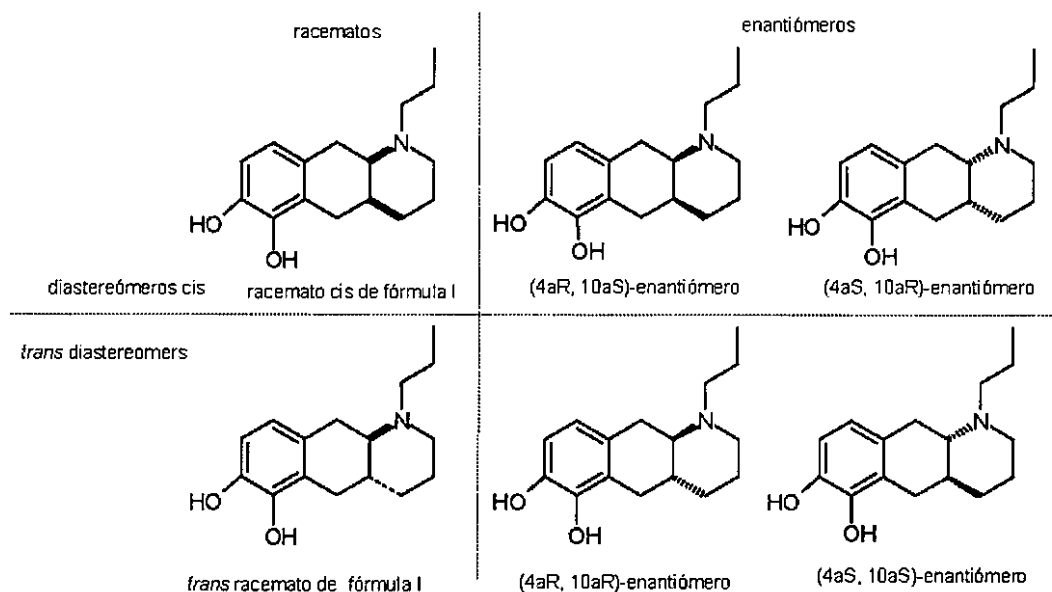


Ejemplo I

Los compuestos de la invención pueden existir en dos formas diastereoméricas diferentes, los isómeros *cis* y *trans*, ambos pueden existir en dos formas enantioméricas. La presente invención se refiere solamente al racemato *trans* y al enantiómero (4aR, 10aR).

20

27



Según lo indicado previamente, la presente invención se basa en el descubrimiento de que (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol (en adelante denominado "Compuesto 10") es un potente agonista de D1 / D2 el cual es biodisponible por medio de la aplicación a través de la mucosa oral. La invención se explica en mayor detalle a continuación pero esta descripción no tiene el propósito de ser un catálogo detallado de todas las formas diferentes en las cuales la invención puede implementarse, o de todas las características que pueden agregarse a la presente invención.

El *trans*-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol racémico es una mezcla 1:1 de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol y (4aS,10aS)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol.

"Los compuestos relacionados de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol" se refieren a *trans*-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-dioles racémicos y a los ésteres simétricos, asimétricos y monoésteres de Fórmulas Ia, Ib y Ic. Tanto

el isómero *trans* racémico como el enantiómero (4aR,10aR) de Fórmulas Ia, Ib y Ic se encuentran dentro del alcance de la invención.

Como se emplea en esta invención, "alcanoílo C₁₋₆" se refiere a un grupo alcanoílo de cadena recta o de cadena ramificada que contiene entre uno y seis átomos de carbono, ejemplos de los cuales incluyen un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo pivaloílo y similares.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico unido a un extremo terminal de un enlazador alquileo de cadena recta o de cadena ramificada que contiene uno a tres átomos de carbono, ejemplos de los cuales incluyen un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclobutiletilo, un grupo ciclopentilpropilo y similares.

Como se emplea en la presente invención, "ingrediente activo" o el "compuesto de la invención" se refiere a un compuesto seleccionado del grupo formado por (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6,7-diol; *trans* 1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6,7-diol racémico; o un compuesto de Fórmulas Ia, Ib o Ic. Tanto el isómero *trans* racémico como el enantiómero (4aR,10aR) de las Fórmulas Ia, Ib y Ic caen dentro del alcance de la invención.

A. Administración a través de la Mucosa Oral

Como se emplea en la presente invención, las membranas de la "mucosa oral" de la cavidad bucal abarcan las siguientes cinco regiones: la mucosa bucal (mejillas), el fondo de la boca (sublingual), las encías (gingiva), la mucosa palatal, y el recubrimiento de los labios.

Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden contener potenciadores de la penetración debido a que la cavidad bucal es un sitio de escasa absorción del tracto alimentario. La cavidad bucal carece del tipo villus típico de la membrana absorbente del intestino. Adicionalmente, a diferencia del intestino, la unión entre las células epiteliales es estrecha. Para que una

sustancia sea absorbida a través de la membrana de la mucosa de la cavidad bucal, debería presentarse en una forma lipófila.

Los sistemas de aplicación de acuerdo con la presente invención pueden utilizarse en conjunto con potenciadores de la penetración/ absorción conocidos en el arte. Los ejemplos adecuados incluyen: surfactantes aniónicos (por ej. laurilsulfato sódico, laureato sódico); surfactantes catiónicos (por ej. cloruro de cetilpiridinio); surfactantes no iónicos (por ej. Polisorbato 80); sales biliares (por ej. glicodesoxicolato sódico, glicocolato sódico, taurodesoxicolato sódico, taurocolato sódico); polisacáridos (por ej. quitosana); polímeros sintéticos (por ej. Carbopol, Carbómero); ácidos grasos (por ej. ácido oleico, ácido caprílico); quelantes (por ej. = ácido etilendiaminatetraacético, citrato de sodio); y ciclodextrinas: ciclodextrinas α , β , γ . Para una revisión general y una visión sobre los mecanismos de acción de los potenciadores de la absorción (penetración) para la aplicación bucal tal como el aumento de la fluidez de la membrana celular, extracción de lípidos inter/intracelulares, alteración de proteínas celulares o alteración de la mucina superficial se debe hacer referencia a Senel, *J. Control. Res.*, 2001, 72:133–144.

Antioxidantes

Las composiciones bucales también pueden incluir uno o más antioxidantes. Los antioxidantes representativos incluyen sales de amonio cuaternario tales como cloruro de lauralconio, cloruro de benzalconio, cloruro de benzododecinio, cloruro de cetilpiridio, cetrimida, bromuro de domifeno; alcoholes tales como alcohol bencílico, clorobutanol, o-cresol, alcohol feniletílico; ácidos orgánicos o sus sales tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, benzoato de sodio, ascorbato sódico, sorbato potásico, parabenos; o agentes formadores de complejos tales como EDTA.

Otros Excipientes

Los vehículos y excipientes incluyen microesferas de intercambio de iones las cuales portan grupos aniónicos adecuados tales como residuos de ácido carboxílico, grupos carboximetilo, grupos sulfopropilo y grupos metilsulfonato. Las resinas de intercambio iónico, tales como intercambiadores de cationes, también
5 pueden utilizarse. La quitosana, la cual es quitina parcialmente desacetilada, o poli-N-acetil-D-glucosamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como clorhidrato, lactato, glutamato, maleato, acetato, formato, propionato, maleato, malonato, adipato, o succinato. Otros ingredientes adecuados para utilizar como microesferas de intercambio no iónico incluyen almidón, gelatina,
10 colágeno y albúmina.

Ajuste del pH

Pueden agregarse excipientes para ajustar la tonicidad de la composición tales como cloruro de sodio, glucosa, dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa, y similares. Los amortiguadores ácidos o básicos también pueden agregarse a la
15 composición de la mucosa oral para controlar el pH. El pH bajo puede ser preferible en el presente caso.

El compuesto de la invención como una composición farmacéutica, puede administrarse de cualquier manera adecuada en la cavidad oral, y el compuesto puede presentarse en cualquier presentación farmacéutica adecuada para ese
20 tipo de administración, por ej. en la forma de soluciones o dispersiones simples, tabletas simples, tabletas de matriz, cápsulas, polvos, jarabes, películas disolubles, parches, geles lipófilos. En una incorporación, el compuesto de la invención administra en la forma de una entidad farmacéutica sólida, adecuadamente como una tableta o una cápsula. En otra incorporación
25 incorporación particular, el compuesto de la invención administra en la forma de una película disoluble.

En el caso de la administración por medio de la mucosa oral del compuesto de la invención, las presentaciones farmacéuticas convencionales pueden no estar en capacidad de asegurar niveles farmacéuticos terapéuticos debido al mecanismo de remoción fisiológica de la cavidad oral (efecto de lavado de saliva y estrés mecánico), que remueven la formulación farmacéutica de la mucosa oral, dando como resultado un tiempo de exposición demasiado corto y una absorción impredecible. Para obtener la acción terapéutica deseada, puede ser necesario, por lo tanto, prolongar y mejorar el contacto entre el compuesto de la invención y la mucosa. Para cumplir con el requerimiento terapéutico, las formulaciones diseñadas para la administración sublingual o bucal pueden contener, por ende, agentes mucoadhesivos para mantener un contacto íntimo y prolongado de la formulación con el sitio de absorción; potenciadores de la penetración, para mejorar la penetración del medicamento a través de la mucosa; e inhibidores enzimáticos para eventualmente proteger el medicamento de la degradación por medio de enzimas de la mucosa oral.

En una incorporación, la administración a través de la mucosa oral se produce a través de la ruta bucal. En otra incorporación, la administración a través de la mucosa oral se produce a través de la ruta sublingual. En otra incorporación, la administración a través de la mucosa oral se produce a través de los labios. En una incorporación, la composición farmacéutica es una solución líquida. En una incorporación, la composición farmacéutica es un gel. En aun otra incorporación, la composición comprende además un potenciador de la penetración. En aun otra incorporación, la composición es una tableta. En aun otra incorporación, la composición es una pastilla para chupar. En aun otra incorporación,

la composición es una goma de mascar. En aun otra incorporaci3nincorporaci3n, la composici3n es un l3piz de labios.

Los m3todos para la preparaci3n de composiciones farmac3uticas s3lidas son tambi3n bien conocidos en el arte. Por ende, las tabletas pueden prepararse
5 mezclando el ingrediente activo con coadyuvantes, agentes de relleno y diluyentes comunes y posteriormente comprimiendo la mezcla en una m3quina de tableteado conveniente. Los ejemplos de coadyuvantes, agentes de relleno y diluyentes comprenden celulosa microcristalina, almid3n de ma3z, almid3n de papa, lactosa, manitol, talco de sorbitol, estearato de magnesio, gelatina, lactosa,
10 gomas, y similares. Tambi3n puede emplearse cualquier otro coadyuvante o aditivo tal como colorantes, aroma, conservantes, etc., siempre y cuando sean compatibles con los ingredientes activos.

En particular, las formulaciones de tabletas de acuerdo con la invenci3n pueden prepararse mediante compresi3n directa del compuesto de la invenci3n
15 con coadyuvantes o diluyentes convencionales. Alternativamente, puede emplearse un granulado h3medo o un granulado derretido del compuesto de la invenci3n, opcionalmente en mezcla con coadyuvantes o diluyentes convencionales para compresi3n de tabletas.

En una incorporaci3nincorporaci3nespec3fica de la invenci3n, se
20 proporciona una composici3n farmac3utica que comprende una cantidad terap3uticamente eficaz del compuesto de la invenci3n, o su sal de adici3n de 3cido farmac3uticamente aceptable para la administraci3n por medio de la mucosa oral, en particular bucal o sublingualmente.

Los procesos de fabricaci3n para las tabletas de desintegraci3n bucal y
25 sublingual son conocidos en el arte e incluyen, aunque sin limitarse a, t3cnicas de tableteado convencionales, tecnolog3a de liofilizaci3n, y tecnolog3a de tableteado a base fibras.

Técnicas de Tableteado Convencionales

El procesamiento de tabletas convencional presenta características de tabletas convencionales para una fácil manipulación, empaquetamiento y rápida desintegración (Ghosh and Pfister, *Drug Delivery to the Oral Cavity: Molecule to*
5 *Market*, 2005, Nueva York, CRC Press). La tecnología está basada en una combinación de polisacáridos físicamente modificados que tienen características de disolución en agua que facilitan la rápida desintegración y alta compresibilidad. El resultado es una tableta de rápida desintegración que tiene una dureza adecuada para empaquetamiento en botellas y fácil manipulación.

10 En ciertas incorporaciones, el proceso de fabricación involucra la granulación de azúcares de baja moldeabilidad (por ej., manitol, lactosa, glucosa, sacarosa, y eritritol) que muestran características de rápida disolución con azúcares de elevada moldeabilidad (por ej., maltosa, sorbitol, trehalosa, y maltitol). El resultado es una mezcla de excipientes que tienen características de
15 rápida disolución y altamente moldeables (Hamilton *et al.*, *Drug Deliv. Technol.* 2005, 5, 34–37). El compuesto de la invención puede agregarse, junto con otros excipientes de tableteado convencionales, durante los procesos de granulación o mezclado. Las tabletas se fabrican a una fuerza de compresión baja, seguida por un tratamiento de acondicionamiento de humedad óptimo para aumentar la
20 dureza de la tableta (Parakh *et al.*, *Pharm. Tech.* 2003, 27, 92–100).

En otras realizaciones, una tableta bucal o sublingual comprimida que comprende el compuesto de la invención se basa en un proceso de tableteado convencional que involucra la compresión directa de ingredientes activos, excipientes efervescentes, y agentes de enmascaramiento del sabor (ver, Patente
25 de los Estados Unidos No. 5.223.614). La tableta se desintegra rápidamente debido a que el dióxido de carbono efervescente se produce luego del contacto con la humedad. El excipiente efervescente (conocido como par de efervescencia)

se prepara recubriendo los cristales de ácido orgánico utilizando una cantidad estequiométricamente menor de material base. El tamaño de partícula de los cristales de ácido orgánico se selecciona cuidadosamente para ser más grande que el excipiente base para asegurar el recubrimiento uniforme del excipiente base sobre los cristales de ácido. El proceso de recubrimiento se inicia mediante la adición de un iniciador de la reacción, el cual es agua purificada en este caso. La reacción se deja proceder solamente hasta el punto de completar el recubrimiento de base sobre los cristales de ácido orgánico. El punto de referencia requerido para la terminación de la reacción se determina midiendo la evolución del dióxido de carbono. Luego, el excipiente se mezcla con el ingrediente activo o micropartículas activas y con otros excipientes de tableteo convencionales y luego se comprime en tabletas.

En aun otras incorporaciones, las tabletas bucales o sublinguales se elaboran combinando agentes de relleno no comprimibles con un excipiente enmascarador del sabor e ingrediente activo en una mezcla seca. La mezcla se comprime en tabletas utilizando una prensa de tableteo giratoria convencional. Las tabletas preparadas con este proceso tienen una mayor resistencia mecánica y son suficientemente fuertes para empacarse en paquetes de blísteres o frascos (Aurora *et al.*, *Drug Deliv. Technol.* 2005, 5:50–54). En otras incorporaciones, el método incorpora además edulcorantes enmascaradores del sabor y agentes saborizantes tales como menta, cereza y naranja. En ciertas incorporaciones, las tabletas del compuesto de la invención preparadas con este proceso deberían desintegrarse en la boca en 5–45 segundos y pueden ser formuladas para ser bioequivalentes a las presentaciones farmacéuticas intramusculares o subcutáneas, que contienen el compuesto de la invención.

Tabletas Bucles o Sublinguales Liofilizadas

El proceso de liofilización involucra la eliminación de agua (por sublimación luego de liofilización) de la mezcla líquida del compuesto del formador de matriz de la invención, y otros excipientes envasados en los alvéolos de blísteres preformados. La estructura de matriz formada es de naturaleza muy porosa y se disuelve rápidamente o se desintegra luego del contacto con la saliva (Sastry et al., *Drug Delivery to the Oral Cavity: Molecule to Market*, 2005, Nueva York, CRC Press, pp. 311–316).

Los agentes formadores de matriz comunes incluyen gelatinas, dextranos, o alginatos los cuales forman mezclas amorfas vítreas para proporcionar resistencia estructural; sacáridos tales como manitol o sorbitol para impartir cristalinidad y dureza; y agua, lo cual funciona como un medio del proceso de fabricación durante el paso de liofilización para inducir la estructura porosa luego de la sublimación. Adicionalmente, la matriz puede contener agentes enmascaradores del sabor tales como edulcorantes, saborizantes, agentes reguladores del pH tales como ácido cítrico, y conservantes para asegurar la estabilidad acuosa del medicamento suspendido en el medio antes de la sublimación.

En esta incorporación, las Tabletas de Desintegración Orales bucales o sublinguales liofilizadas (en adelante denominadas ODTs) que comprenden el compuesto de la invención pueden fabricarse y envasarse en paquetes de plástico de cloruro de polivinilo o cloruro de polivinilideno, o pueden ser envasados en laminados o bolsas de aluminio multilaminadas para proteger el producto de la humedad externa.

Otros métodos conocidos para fabricar ODTs bucales o sublinguales incluyen liofilización (por ej., Lyoc (Farmalyoc, actualmente Cephalon, Franzer, PA) y QuickSolv (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica). Lyoc es una oblea porosa y sólida fabricada mediante liofilización de una emulsión aceite en agua

colocada directamente en un blíster y posteriormente sellada. La oblea puede contener una dosificación elevada de medicamento y se desintegra rápidamente pero tiene una baja resistencia mecánica (ver EP 0159237). Las tabletas QuickSolv se elaboran con una tecnología similar que crea una matriz sólida porosa congelando una dispersión o solución acuosa de la formulación de matriz. El proceso funciona eliminando el agua utilizando un exceso de alcohol (extracción por disolvente). En ciertas incorporaciones, los métodos de fabricación los cuales utilizan las técnicas de liofilización, tales como aquellos relacionados con QuickSolv según lo descrito anteriormente, pueden ser de particular importancia para producir ODTs bucales o sublinguales que comprenden el compuesto de la invención. Éste es especialmente el caso a la luz de la información proporcionada en esta solicitud la cual muestra el efecto negativo potencial que pueden tener los excipientes altamente solubles en agua en la absorción del compuesto de la invención *in vivo*. Por lo tanto, una ODT bucal o sublingual que comprende el compuesto de la invención fabricado mediante ese tipo de técnica de liofilización podría proporcionar una mayor absorción *in vivo* debido a la remoción de los excipientes solubles en agua que se producen durante el paso de eliminación de agua según lo descrito anteriormente.

Tabletas Bucleas o Sublinguales a base de Fibras

En otras realizaciones, puede emplearse tecnología de tabletas a base de fibras (por ej., FlashDose, Biovail, Mississauga, ON, Canadá) para producir tabletas bucales o sublinguales de rápida disolución que comprenden el compuesto de la invención utilizando una fibra vegetal conocida como la matriz shearform. Esta fibra está comúnmente compuesta por sacáridos tales como sucrosa, dextrosa, lactosa, y fructosa. Los sacáridos se convierten en fibra mediante la acción simultánea de fusión instantánea y fuerza centrífuga en una máquina de procesamiento de calor similar a la utilizada para preparar algodón de

azúcar. Ver las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.587.172, 5.622.717, 5.567.439, 5.871.781, 5.654.003, y 5.622.716. Las fibras producidas son generalmente de naturaleza amorfa y se precristalizan parcialmente, lo cual da como resultado una fibra de flujo libre. La fibra puede mezclarse con el compuesto de la invención y excipientes farmacéuticamente aceptables, seguidos por compresión en una tableta que tiene características de disolución rápida.

Tabletas Sublinguales

También pueden emplearse técnicas adicionales para formular las tabletas bucales o sublinguales de desintegración o disolución rápida de la presente invención (Sastri *et al.*, *Pharm. Sci. Tech. Today* 2000, 3: 138–145; Chang *et al.*, *Pharmaceutical Technology* 2000, 24: 52–58; Sharma *et al.*, *Pharmaceutical Technology North America* 2003, 10–15; Allen, *International Journal of Pharmaceutical Technology* 2003, 7, 449–450; Dobetti, *Pharmaceutical Technology Europe* 2000, 12: 32–42; y Verma and Garg, *Pharmaceutical Technology On-Line* 2001, 25, 1–14). La compresión directa, una de estas técnicas, requiere la incorporación de un super desintegrante en la formulación, o el uso de excipientes altamente solubles en agua para lograr la rápida desintegración o disolución de las tabletas. La compresión directa no requiere el uso de humedad o calor durante el proceso de formación de tabletas, de modo que es muy útil para la formulación y compresión de tabletas que contienen medicaciones lábiles a la humedad y lábiles al calor. Sin embargo, el método de compresión directa es muy sensible a los cambios en los tipos y proporciones de excipientes, y en la fuerza de compresión (FC), cuando se utiliza para lograr las tabletas de dureza adecuada sin comprometer las capacidades de rápida desintegración. Según lo apreciará el experto en el arte, a fin de que las tabletas administradas sublingualmente liberen la dosis de medicación para un máximo índice y grado de absorción, la tableta debe desintegrarse casi instantáneamente

luego de la inserción en la cavidad sublingual. La selección y evaluación precisa del tipo y proporción de excipientes empleados para formular la tableta controlan el grado de dureza y el índice de desintegración. La fuerza de compresión (FC) también puede ajustarse para dar como resultado tabletas que tienen dureza inferior (H) y que se desintegran más rápidamente. Los métodos de envasado
5 únicos tales como envasado en tiras pueden ser necesarios para compensar el problema de friabilidad extrema de tabletas de compresión directa, que se desintegran rápidamente.

Watanabe *et al.* (Watanabe *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.* 1995, 18: 1308–1310; Ishikawa *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 2001, 49: 134–139) y Bi *et al.* (Bi *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 1996, 44: 2121–2127; Bi *et al.*, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1999, 25: 571–581) fueron los primeros en evaluar las proporciones ideales de los excipientes y otros parámetros relacionados requeridos para formular tabletas de desintegración rápida durables utilizando un super desintegrante. Estudiaron el
15 efecto de un amplio rango de celulosa microcristalina: relaciones de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en las características de la tableta.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de dicha composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson y la
20 enfermedad de Huntington.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para la preparación de un medicamento para el tratamiento de psicosis, impotencia, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o hipertensión.

En otro aspecto la invención provee el uso de la composición farmacéutica para la fabricaciónfabricación de un medicamento para el tratamiento del deterioro
25 cognitivo en un mamífero.

En un aspecto adicional, la invención provee el uso de la composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de síndrome de piernas inquietas (RLS) o trastorno de movimiento periódico de extremidades (PLMD, según sus siglas en inglés).

- 5 En un aspecto adicional, la invención provee el uso de la composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil.

- En un aspecto diferente, la invención provee el uso de la composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento para el
10 tratamiento de trastornos del movimiento, escasez de movimientos, trastornos discinéticos, trastornos de la marcha o temblor intencional en un mamífero.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

- 15 En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de las psicosis, impotencia, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o hipertensión.

En otro aspecto, la invención provee el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento del deterioro cognitivo en un mamífero.

- 20 En un aspecto adicional, la invención provee el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas (RLS) o del trastorno de movimiento periódico de extremidades (PLMD).

- En un aspecto diferente, la invención provee el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del movimiento, escasez de
25 escasez de movimientos, trastornos discinéticos, trastornos de la marcha o temblor intencional en un mamífero.

En aspectos separados, la invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para la fabricación de medicamentos, los cuales están destinados a la administración por medio de la mucosa oral.

La invención también proporciona un método para tratar a un mamífero que
5 sufre de un trastorno neurodegenerativo tal como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica.

En otro aspecto, la invención también proporciona un método para tratar a un mamífero que sufre de psicosis, impotencia, insuficiencia renal, insuficiencia
10 cardíaca o hipertensión, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica.

En un aspecto más la invención proporciona un método para tratar a un mamífero que sufre de un deterioro cognitivo, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de la composición farmacéutica.

La invención también se refiere a un método para tratar a un mamífero que
15 sufre de síndrome de piernas inquietas (RLS) o trastorno de movimiento periódico de extremidades (PLMD), que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere, en un aspecto separado, a un método para
20 tratar a un mamífero que sufre de trastornos del movimiento, escasez de movimiento, trastornos discinéticos, trastornos de la marcha o temblor intencional, que comprende administrar al mamífero la composición farmacéutica.

La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención,
25 calculada como la dosis diaria del compuesto de la invención antes mencionado como la base libre, es adecuadamente entre 0,001 y 12,5 mg/día, más adecuadamente entre 0,005 y 10,0 mg/día, por ej. preferentemente entre 0,01 y

5,0 mg/día. En una incorporación incorporación específica, la dosis diaria del compuesto de la invención es de entre 0,1 y 1,0 mg/día.

En otra incorporación incorporación, la dosis diaria del compuesto de la invención es inferior a aproximadamente 0,1 mg/día. En una incorporación
5 incorporación separada, la dosis diaria del compuesto de la invención es de aproximadamente 0,01 mg/día. En una incorporación incorporación más, la invención proporciona una formulación que comprende entre 0,0001 mg y 12,5 mg del compuesto de la invención para la aplicación por medio de la mucosa oral. En una incorporación incorporación adicional, la invención proporciona una
10 formulación que comprende entre 0,0001 mg y 0,01 mg del compuesto de la invención para la aplicación por medio de la mucosa oral. En una incorporación incorporación adicional la invención proporciona una formulación que comprende entre 0,001 mg y 0,10 mg del compuesto de la invención para la aplicación por medio de la mucosa oral. En una incorporación incorporación adicional la
15 invención proporciona una formulación que comprende entre 0,01 mg y 1,0 mg del compuesto de la invención para la aplicación por medio de la mucosa oral.

En aun otras incorporaciones, la invención descrita en esta solicitud provee tabletas farmacéuticas para la administración bucal o sublingual, que comprenden el compuesto de la invención donde la administración de las tabletas
20 farmacéuticas provee un perfil farmacocinético sustancialmente equivalente al perfil farmacocinético de las presentaciones farmacéuticas tradicionales inyectables, que comprenden el compuesto de la invención administrado ya sea subcutáneamente o intramuscularmente. En ciertas incorporaciones, las tabletas farmacéuticas para la administración bucal o sublingual descrita en esta invención
25 pueden proporcionar un perfil farmacocinético sustancialmente equivalente al perfil farmacocinético de las presentaciones farmacéuticas tradicionales inyectables, que comprenden el compuesto de la invención administrado ya sea

por vía subcutánea o intramuscular, donde el perfil farmacocinético consiste en uno o más de los parámetros farmacocinéticos seleccionados del grupo formado por: C_{max} , T_{max} , $AUC_{(last)}$, y $AUC_{(0-\infty)}$.

Finalmente, la dosis exacta del compuesto de la invención y la formulación particular que se va a administrar dependen de un gran número de factores, por ej., la afección que se va tratar, la duración deseada del tratamiento y la velocidad de liberación del agente activo. Por ejemplo, la cantidad del agente activo requerida y la velocidad de liberación del mismo puede determinarse en base a técnicas *in vitro* o *in vivo* conocidas, determinando cuánto tiempo permanece una concentración de agente activo en particular en el plasma sanguíneo en un nivel aceptable para un efecto terapéutico.

B. Administración Intranasal

El término "administración intranasal" como se emplea en esta invención significa un método para la absorción de droga a través y dentro de la mucosa nasal.

"Excipientes" o "vehículos" como se emplea en esta invención se refieren a materiales excipientes adecuados para la administración intranasal del medicamento, e incluyen cualquier material de ese tipo conocido en el arte, por ej., cualquier líquido, gel, disolvente, diluyente líquido, solubilizante o similar, el cual es no tóxico y el cual no interactúa con otros componentes de la composición en forma perjudicial. Los ejemplos de vehículos adecuados para utilizar en esta invención incluyen agua, alcoholes tales como alcohol isopropílico y alcohol isobutílico, polialcohol tal como glicerol, y glicoles tales como propilenglicol, y ésteres de dichos polioles (por ej., mono-, di-, o tri-glicéridos).

25 Composiciones Intranasales

Con relación a una presentación farmacéutica oral tal como una tableta o cápsula, la administración intranasal proporciona una rápida absorción, un

comienzo más rápido de la acción terapéutica y evitación de la pared intestinal o metabolismo de primer paso del hígado. Para los pacientes que tienen dificultad para tragar tabletas, cápsulas u otros sólidos o para aquellos que tienen insuficiencia intestinal, puede preferirse la ruta de administración intranasal.

5 Las composiciones para la administración nasal incluyen el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente también pueden incluir otros ingredientes que incluyen, aunque sin limitarse a, vehículos y excipientes, tales como agentes promotores de la absorción los cuales promueven la absorción nasal del ingrediente activo después de la
10 administración nasal. Otros excipientes opcionales incluyen diluyentes, aglutinantes, lubricantes, agentes suavizantes, desintegrantes, agentes desensibilizantes, emulsionantes, adhesivos de la mucosa, solubilizantes, agentes de suspensión, modificadores de la viscosidad, agentes de tonicidad iónica, amortiguadores, excipientes, saborizantes y mezclas de los mismos.

15 La cantidad de droga absorbida depende de muchos factores. Estos factores incluyen la concentración del medicamento, el vehículo de administración de la droga, el tiempo de contacto con la mucosa, el drenaje venoso de los tejidos de la mucosa, el grado en que se ioniza el medicamento con el pH del sitio de absorción, el tamaño de la molécula del medicamento, y su solubilidad lipídica
20 relativa. Los expertos en el arte pueden preparar fácilmente una composición intranasal apropiada, la cual libera una cantidad apropiada del agente activo, teniendo en cuenta estos factores.

Agentes Promotores de la Absorción

El transporte del ingrediente activo a través de la mucosa nasal normal
25 puede reforzarse combinándolo opcionalmente con un agente promotor de la absorción, tales como los divulgados en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.629.011, 5.023.252, 6.200.591, 6.369.058, 6.380.175, y Publicación

Internacional Número WO 01/60325. Los ejemplos de estos agentes promotores de la absorción incluyen, aunque sin limitarse a, polímeros catiónicos, agentes tensioactivos, agentes quelantes, agentes mucolíticos, ciclodextrina, hidrogeles poliméricos, sus combinaciones, y cualquier otro agente promotor de la absorción similar conocido por los expertos en el arte. Los excipientes promotores de la absorción representativos incluyen fosfolípidos, tales como fosfatidilglicerol o fosfatidilcolina, derivados de lisofosfatidilo, tales como lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidilglicerol, lisofosfatidilserina, o ácido lisofosfatídico, polioles, tales como glicerol o propilenglicol, sus ésteres de ácido graso tales como glicéridos, aminoácidos y ésteres de los mismos, y ciclodextrinas. También pueden emplearse excipientes gelificantes o excipientes que incrementan la viscosidad.

Polímeros Mucoadhesivos/Bioadhesivos

El transporte del ingrediente activo a través de las superficies de la mucosa normales también puede aumentarse incrementando el tiempo en el cual las formulaciones se adhieren a las superficies de la mucosa. Los polímeros mucoadhesivos/bioadhesivos, por ejemplo, aquellos que forman hidrogeles, exhiben muco-adhesión y propiedades de liberación controlada de medicamento y pueden incluirse en las composiciones intranasales descritas en esta invención. Los ejemplos de ese tipo de formulaciones se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6.068.852 y 5.814.329; y Publicación Internacional Número WO99/58110. Los polímeros formadores de hidrogeles o bioadhesivos representativos capaces de unirse a la mucosa nasal son bien conocidos por los expertos en el arte, e incluyen policarbofilo, polilisina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, pectina, Carbopol 934P, óxido de polietileno 600K, Pluronic F127, poliisobutileno

(PIB), poliisopreno (PIP), polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), goma xantana, goma guar, y goma de algarrobo.

Otras composiciones de administración nasal son a base de quitosana y son adecuadas para aumentar el tiempo de permanencia del ingrediente activo en las superficies de la mucosa, lo cual da como resultado el aumento de su biodisponibilidad. Los ejemplos de estas composiciones de administración nasal se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6.465.626, 6.432.440, 6.391.318, y 5.840.341; Patentes Europeas Números EP0993483 y EP1051190; y Publicaciones Internacionales Números WO 96/05810, WO 96/03142, y WO 93/15737. Adicionalmente, la presente invención puede formularse con microesferas de polvo y composiciones mucoadhesivas según lo descrito en las Patentes Europeas números EP1025859 y EP1108423, que se incorporan a la presente como referencia con respecto a dicha composición.

Finalmente, los excipientes poliméricos tiolados que forman enlaces covalentes con los subdominios ricos en cisteína de la membrana mucosa también pueden proporcionar mucoadhesión, lo cual prolonga el tiempo de contacto entre el ingrediente activo y la membrana. Dichos excipientes se describen en la Publicación Internacional Número WO 03/020771.

Antioxidantes

Las composiciones bucales también pueden incluir uno o más antioxidantes. Los antioxidantes representativos incluyen sales de amonio cuaternario tales como cloruro de lauralconio, cloruro de benzalconio, cloruro de benzododecinio, cloruro de cetilpiridio, cetrimida, bromuro de domifeno; alcoholes tales como alcohol bencílico, clorobutanol, o-cresol, alcohol feniletílico; ácidos orgánicos o las sales de los mismos tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, benzoato de sodio, ascorbato de sodio, sorbato de potasio, parabenos; o agentes formadores de complejos tales como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA).

Otros excipientes

Los vehículos y excipientes incluyen microesferas de intercambio iónico las cuales portan grupos aniónicos adecuados tales como residuos de ácido carboxílico, grupos carboximetilo, grupos sulfopropilo y grupos metilsulfonato.

- 5 También pueden emplearse resinas de intercambio iónico, tales como intercambiadores de cationes. La quitosana, la cual es quitina parcialmente desacetilada, o poli-N-acetil-D-glucosamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tal como clorhidrato, lactato, glutamato, maleato, acetato, formiato, propionato, maleato, malonato, adipato, o succinato. Otros ingredientes
- 10 adecuados para utilizar como microesferas de intercambio no iónico incluyen almidón, gelatina, colágeno y albúmina.

- La composición también puede incluir un ácido apropiado seleccionado del grupo formado por ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido glutámico, ácido maleico, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido málico, ácido malónico, ácido
- 15 adípico, y ácido succínico. Otros ingredientes tales como diluyentes son celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón, hidroxipropilmetilcelulosa, y similares.

- Pueden agregarse excipientes para ajustar la tonicidad de la composición tales como cloruro de sodio, glucosa, dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa, y
- 20 similares. También pueden agregarse amortiguadores ácidos o básicos a la composición intranasal para controlar el pH.

Incorporación del Agente Activo en las Composiciones

- Además del uso de agentes que aumentan la absorción, los cuales aumentan el transporte de los agentes activos a través de la mucosa, y materiales
- 25 bioadhesivos, que prolongan el tiempo de contacto del agente activo a lo largo de la mucosa, la administración del agente activo puede controlarse utilizando

formulaciones de liberación controlada, lo cual puede proporcionar una liberación rápida o sostenida, o ambas, dependiendo de las formulaciones.

Existen numerosos vehículos de administración de droga en partículas conocidos por los expertos en el arte los cuales pueden incluir los ingredientes activos, y administrarlos en forma controlada. Los ejemplos incluyen vehículos de administración de droga poliméricos en partículas, por ejemplo, polímeros biodegradables, y partículas formadas de componentes no poliméricos. Estos vehículos de administración del medicamento en partículas pueden estar en la forma de polvos, micropartículas, nanopartículas, microcápsulas, liposomas, y similares. Típicamente, si el agente activo está en forma particulada sin componentes agregados, su índice de liberación depende de la liberación del agente activo mismo. Típicamente, la velocidad de absorción se aumenta presentando el medicamento en una forma micronizada, donde las partículas están por debajo de los 20 micrones de diámetro. En contraste, si el agente activo está en forma particulada como una mezcla del agente activo y un polímero, la liberación del agente activo se controla, al menos en parte, mediante la eliminación del polímero, típicamente por disolución, biodegradación o difusión de la matriz polimérica.

Las composiciones pueden proporcionar una rápida liberación inicial del ingrediente activo, seguida por una liberación sostenida del ingrediente activo. La Patente de los Estados Unidos No. 5.629.011 provee ejemplos de este tipo de formulación y se incorpora a la presente como referencia con respecto a dichas formulaciones.

Existen numerosas composiciones que utilizan la administración intranasal y métodos relacionados. Asimismo, existen numerosos métodos y vehículos de administración relacionados que proporcionan la administración intranasal de diversas composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, las composiciones

intranasales que emplean terapias sustitutivas de nicotina comercializadas en la actualidad (Ver, N. J. Benowitz, *Drugs*, 45: 157–170 (1993) son también adecuadas para administrar los compuestos descritos en esta invención.

Dispositivos de Insuflación Nasal

5 Las composiciones intranasales pueden administrarse mediante cualquier método apropiado de acuerdo con su forma. Una composición que incluye microesferas o un polvo puede administrarse utilizando un dispositivo de insuflación nasal. Los ejemplos de estos dispositivos son bien conocidos por los expertos en el arte, e incluyen los sistemas de polvos comerciales tales como

10 Fisons Lomudal System. Un insuflador produce una nube finamente dividida del polvo seco o microesferas. El insuflador se provee, preferentemente, con un mecanismo para asegurar la administración de una cantidad sustancialmente fija de la composición. El polvo o microesferas puede emplearse directamente con un insuflador, el cual se provee con una frasco o recipiente para el polvo o

15 microesferas. Alternativamente, el polvo o las microesferas pueden cargarse en una cápsula tal como una cápsula de gelatina u otro dispositivo de dosis única, adaptado para la administración nasal. El insuflador preferentemente tiene un mecanismo para abrir la cápsula u otro dispositivo.

Adicionalmente, la composición puede proporcionar una rápida liberación

20 inicial del ingrediente activo, seguida por una liberación sostenida del ingrediente activo, por ejemplo, proporcionando más de un tipo de microesfera o polvo.

Uso de Pulverizadores Dosimétricos

La administración intranasal también puede conseguirse incluyendo el ingrediente activo en una solución o dispersión en un medio acuoso el cual puede

25 administrarse como una pulverización. Los dispositivos apropiados para administrar ese tipo de pulverización incluyen válvulas dosimétricas de aerosol y bombas dosimétricas, opcionalmente utilizando gases o líquidos propelentes.

Los dispositivos representativos de este tipo son descritos en las siguientes patentes, solicitudes de patentes y publicaciones: WO 03/026559, WO 02/011800, WO 00/51672, WO 02/068029, WO 02/068030, WO 02/068031, WO 02/068032, WO 03/000310, WO 03/020350, WO 03/082393, WO 03/084591, WO 03/090812, 5 WO 00/41755, y la bibliografía técnica farmacéutica (Ver, Bell, A. *Intranasal Delivery Devices, in Drug Delivery Devices Fundamentals and Applications*, Tyle P. (ed), Dekker, Nueva York, 1988); y *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., 1975.

Otros Modos de Administración Intranasal

10 Además de lo que antecede, los compuestos y composiciones intranasales que incluyen los compuestos también pueden administrarse en la forma de gotas nasales, pulverizaciones, irrigaciones y duchas, como se conoce en el arte. Las gotas nasales se administran típicamente instilando gotas mientras se está acostado en una cama, con el paciente acostado boca arriba, especialmente con 15 la cabeza apoyada sobre el lado de la cama. Este método contribuye a una mayor penetración de las gotas.

La irrigación nasal involucra anegar regularmente la cavidad nasal con agua salada caliente, la cual incluye uno o más compuestos según lo descrito en esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Los baños nasales se emplean típicamente cargando un baño nasal con una solución salina que incluye uno o más compuestos según lo descrito en esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, insertando la boquilla del baño en un orificio nasal, abriendo la boca para respirar, y haciendo que la solución fluya en un orificio nasal, enjuagando alrededor del septo y cornetes, y se 25 descargue del otro orificio nasal.

Según lo mencionado previamente, la presente invención provee composiciones farmacéuticas para la administración intranasal de (4aR,10aR)-1-

n-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol y compuestos relacionados, los cuales pueden administrarse a la circulación sistémica mediante la aplicación a través de la mucosa nasal.

En una incorporación, la composición comprende además un agente de absorción. En una incorporación, la composición comprende además uno o más adhesivos, aglutinantes, lubricantes, suavizantes, desintegrantes o mezcla de los mismos.

El compuesto de la invención como una composición farmacéutica para la administración intranasal puede administrarse en cualquier forma adecuada en la cavidad nasal, y el compuesto puede presentarse en cualquier presentación farmacéutica adecuada para ese tipo de administración, por ej. en forma de soluciones o dispersiones simples, tabletas simples, tabletas de matriz, cápsulas, polvos, jarabes, películas disolubles, parches, geles lipófilos. En una incorporación, el compuesto de la invención se administra en la forma de una entidad farmacéutica sólida, adecuadamente como una tableta o una cápsula. En otra incorporación particular, el compuesto de la invención se administra en la forma de una película soluble.

En el caso de la administración intranasal del compuesto de la invención, las presentaciones farmacéuticas convencionales pueden no ser capaces de asegurar niveles terapéuticos del medicamento debido al mecanismo de remoción fisiológico de la cavidad oral (efecto de lavado de saliva y estrés mecánico), los cuales eliminan la formulación del medicamento de la mucosa nasal, dando como resultado un tiempo de exposición demasiado corto y una absorción impredecible. Para obtener la acción terapéutica deseada puede, por ende, ser necesario prolongar y mejorar el contacto entre el compuesto de la invención y la mucosa nasal. Para cumplir con el requerimiento terapéutico, las formulaciones diseñadas para la administración intranasal pueden, por lo tanto, contener agentes

mucoadhesivos para mantener un contacto íntimo y prolongado de la formulación con el sitio de absorción; potenciadores de la penetración, para mejorar la penetración del medicamento a través de la mucosa; e inhibidores enzimáticos para proteger eventualmente el medicamento de la degradación por medio de enzimas de la mucosa nasal.

En una incorporación incorporacionespecífica de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable para la administración por medio de la mucosa nasal.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de dicha composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las psicosis, impotencia, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o hipertensión.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para la fabricaciónfabricación de un medicamento para el tratamiento del deterioro cognitivo en un mamífero.

En un aspecto adicional, la invención provee el uso de la composición farmacéutica para la fabricaciónfabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas (RLS) o del trastorno de movimiento periódico de extremidades (PLMD).

En un aspecto adicional, la invención provee el uso de la composición farmacéutica para la fabricaciónfabricación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil.

En un aspecto diferente, la invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del movimiento, escasez de movimientos, trastornos discinéticos, trastornos de la marcha o temblor intencional en un mamífero.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de las psicosis, impotencia, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o hipertensión.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento del deterioro cognitivo en un mamífero.

En un aspecto adicional, la invención provee el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas (RLS) o del trastorno de movimiento periódico de extremidades (PLMD).

En un aspecto diferente, la invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de los trastornos del movimiento, escasez de movimientos, trastornos discinéticos, trastornos de la marcha o temblor intencional en un mamífero.

En aspectos separados, la invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para la fabricación de medicamentos, los cuales se destinan a la administración por medio de la mucosa oral.

La invención también proporciona un método para tratar a un mamífero que sufre de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica.

S3

En otro aspecto, la invención también proporciona un método para tratar a un mamífero que sufre de psicosis, impotencia, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o hipertensión, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica.

5 En un aspecto más, la invención proporciona un método para tratar a un mamífero que sufre de un deterioro cognitivo, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de la composición farmacéutica.

La invención también se refiere a un método para tratar a un mamífero que sufre de síndrome de piernas inquietas (RLS) o trastorno de movimiento periódico
10 de extremidades (PLMD), que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere en un aspecto separado a un método para tratar a un mamífero que sufre de trastornos del movimiento, escasez de
15 escasezmovimientos, trastornos discinéticos, trastornos de la marcha o temblor intencional, que comprende administrar al mamífero la composición farmacéutica.

La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, calculada como la dosis diaria del compuesto de la invención antes mencionada como la base libre, está adecuadamente entre 0,001 y 12,5 mg/día, más
20 adecuadamente entre 0,005 y 10,0 mg/día, por ej. preferentemente entre 0,01 y 5,0 mg/día. En una incorporación específica, la dosis diaria del compuesto de la invención está entre 0,1 y 1,0 mg/día.

En otra incorporaciónincorporación, la dosis diaria del compuesto de la invención es inferior a aproximadamente 0,1 mg/día. En una
25 incorporaciónincorporaciónseparada, la dosis diaria del compuesto de la invención es de aproximadamente 0,01 mg/día. En una incorporaciónincorporaciónadicional, la invención proporciona una formulación

que comprende entre 0,0001 mg y 12,5 mg del compuesto de la invención para la administración por medio de la mucosa nasal. En una incorporaciónadicional, la invención proporciona una formulación que comprende entre 0,0001 mg y 0,01 mg del compuesto de la invención para la
5 administración por medio de la mucosa nasal. En una incorporaciónadicional, la invención proporciona una formulación que comprende entre 0,001 mg y 0,10 mg del compuesto de la invención para la administración por medio de la mucosa nasal. En una incorporaciónadicional, la invención proporciona una formulación que comprende entre 0,01 mg
10 y 1,0 mg del compuesto de la invención para la aplicación por medio de la mucosa nasal.

C. Administración Transdérmica

Mediante "administración transdérmica", los solicitantes pretenden incluir tanto la administración transdérmica como percutánea, es decir, administración
15 mediante paso de un ingrediente activo a través de la piel y dentro del torrente sanguíneo.

"Excipientes" o "vehículos" como se emplea en esta invención, se refieren a materiales excipientesadecuados para la administración transdérmica del medicamento, e incluyen cualquier material de ese tipo conocido en el arte, por
20 ej., cualquier líquido, gel, disolvente, diluyente líquido, solubilizante o similar, el cual es no tóxico y el cual no interactúa con otros componentes de la composición en forma perjudicial. Los ejemplos de vehículos adecuados para utilizar en esta invención incluyen agua, alcoholes tales como alcohol isoproílico y alcohol isobutílico, polialcoholes tales como glicerol, y glicoles tales como propilenglicol, y
25 ésteres de dichos polioles, (por ej., mono-, di-, o tri-glicéridos).

"Aumento de la penetración" o "aumento de la infiltración " como se emplea en esta invención, se refiere a un aumento en la penetrabilidad de la piel a un

agente farmacológicamente activo, básicamente, de modo de aumentar la velocidad a la cual el ingrediente activo penetra a través de la piel (es decir, flujo) y entra en el torrente sanguíneo o el sitio de acción local. La penetración aumentada efectuada utilizando estos potenciadores puede observarse midiendo
5 la velocidad de difusión (o flujo) del ingrediente activo a través de la piel del animal o humano o una membrana polimérica adecuada utilizando un aparato de célula de difusión, según lo descrito en los ejemplos en esta invención.

Los potenciadores de la penetración se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.785.991; 4.764.381; 4.956.171; 4.863.970;
10 5.453.279; 4.883.660; 5.719.197, y en la bibliografía técnica "Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement", J. Hadgraft, Marcel Dekker, Inc. 1993; "Percutaneous Absorption", R. Bronaugh, H. Maibach, Marcel Dekker, Inc. (1989), B. W. Barry, "Penetration Enhancers in Skin Permeation", Proceedings of the 13th international Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, ed. por Chaudry &
15 Thies, Controlled Release Society, Lincolnshire, Ill., pp. 136-137 (1986), y Cooper & Berner, "Penetration Enhancers", en The Transdermal Delivery of Ingredients, Vol. II ed. por Kydonieus y Berner, CRC Press, Boca Raton, Fla. pp. 57-62 (1986).

Los potenciadores de la penetración deberían aumentar la permeabilidad
20 del stratum corneum, y también deberían ser no tóxicos, no irritantes y no sensibilizantes frente a la exposición repetida. Los potenciadores de la permeación representativos incluyen, por ejemplo, monococoato de sacarosa, monooleato de glicerol, monolaurato de sacarosa, monolaureato de glicerol, dietilenglicol monoalquil éteres tales como dietilenglicol monoetil o monometil éter
25 (Transcutol® P), componentes de éster tales como monolaurato de propilenglicol, metillaurato, y laurilacetato, monoglicéridos tales como monolaurato de glicerol,

alcoholes grasos tales como alcohol laurílico, y 2-etil-1,3 hexanodiol solos o en combinación con ácido oleico.

Agentes Gelificantes

Los agentes gelificantes, tales como carbómero, carboxietileno o ácido poliacrílico tales como Carbopol® 980 o 940 NF, 981 o 941 NF, 1382 o 1342 NF, 5984 o 934 NF, ETD 2020, 2050, 934P NF, 971 P NF, 974P NF, Noveon® AA-1 USP, etc; derivados de celulosa tales como etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilhidroxietilcelulosa (EHEC), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) (Klucel®, grados diferentes), hidroxietilcelulosa (HEC) (grados Natrosol®), HPMCP 55, grados Methocel®, etc; gomas naturales tales como goma arábica, xantano, gomas de guar, alginatos, etc; derivados de polivinilpirrolidona tales como grados Kollidon®; copolímeros de polioxietileno polioxipropileno tales como Lutrol® F grados 68, 127, etc; otros como quitosana, alcoholes de polivinilo, pectinas, grados veegum, y similares también pueden estar presentes. Los expertos en el arte conocen otros agentes gelificantes o viscosificantes adecuados para utilizar en la presente invención. Los agentes gelificantes representativos incluyen, aunque sin limitarse a, Carbopol® 980 NF, Lutrol® F 127, Lutrol® F 68 y Noveon® AA-1 USP. El agente gelificante está presente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 30,0% p/p, dependiendo del tipo de polímero.

Antioxidantes

Las composiciones transdérmicas también pueden incluir uno o más antioxidantes. Los antioxidantes representativos incluyen sales de amonio cuaternario tales como cloruro de lauralconio, cloruro de benzalconio, cloruro de benzododecinio, cloruro de cetilpiridio, cetrimida, bromuro de domifeno; alcoholes tales como alcohol bencílico, clorobutanol, o-cresol, alcohol feniletílico; ácidos orgánicos o sus sales tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ascorbato

57

sódico, benzoato sódico, sorbato de potasio, parabenos; o agentes formadores de complejos tales como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA). Los antioxidantes representativos incluyen butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido etilendiaminatetraacético y sus sales de sodio, D,L-alfa tocoferol.

5 Otros Componentes

Otros componentes pueden incluir diluyentes tales como celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón, hidroxipropilmetilcelulosa y similares. Los excipientes pueden agregarse para ajustar la tonicidad de la composición, tales como cloruro de sodio, glucosa, dextrosa, manitol, sorbitol, 10 lactosa y similares. También pueden agregarse amortiguadores ácidos o básicos para controlar el pH. También pueden agregarse co-disolventes o solubilizantes tales como glicerol, polietilenglicoles, derivados de polietilenglicoles, polietilenglicol 660 hidroxistearato (Solutol HS15 de BASF), butilenglicol, hexilenglicol, y similares.

15 Composiciones Transdérmicas

Las composiciones para la administración transdérmica contienen un compuesto de la invención que incluye sales de ácido graso, y opcionalmente también pueden contener otros ingredientes que incluyen, aunque sin limitarse a, vehículos y excipientes, tales como potenciadores de la penetración, los cuales 20 promueven la absorción transdérmica del ingrediente activo después de la administración transdérmica.

La cantidad de ingrediente activo absorbido depende de muchos factores. Estos factores incluyen la concentración de ingrediente activo, el vehículo de administración de ingrediente activo, el tiempo de contacto con la piel, el área de 25 la piel con la dosis, la relación de las formas ionizadas y no ionizadas del ingrediente activo al pH del sitio de absorción, el tamaño molecular de la molécula de ingrediente activo, y la solubilidad lipídica relativa del ingrediente activo.

Dispositivos Transdérmicos

El dispositivo transdérmico para administrar los ingredientes activos descritos en esta invención puede ser de cualquier tipo conocido en el arte, incluyendo la membrana monolítica, matriz, y otros tipos típicamente empleados para administrar ingredientes activos mediante la ruta transdérmica. Dichos dispositivos se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3.996.934; 3.797.494; 3.742.951; 3.598.122; 3.598.123; 3.731.683; 3.734.097; 4.336.243; 4.379.454; 4.460.372; 4.486.193; 4.666.441; 4.615.699; 4.681.584; y 4.558.580 entre otras.

Estos dispositivos tienden a ser flexibles, a adherirse bien a la piel y a tener una parte posterior polimérica (cobertura) que es impermeable al ingrediente activo que se va a administrar, de modo que el ingrediente activo es administrado unidireccionalmente a través de la piel. El ingrediente activo, o su sal farmacéuticamente aceptable, está típicamente presente en una solución o dispersión, que puede estar en la forma de un gel, una solución, o un semisólido, y el cual ayuda a la administración del ingrediente activo a través del stratum corneum de la epidermis y a la dermis para la absorción.

Dispositivos de Membrana

Los dispositivos de membrana típicamente tienen cuatro capas: (1) una parte posterior impermeable, (2) una capa de depósito, (3) una capa de membrana (la cual puede ser una membrana polimérica densa o una membrana microporosa), y (4) una capa adhesiva de contacto, la cual cubre la superficie entera del dispositivo en un recubrimiento continuo o discontinuo o rodea la capa de membrana. Los ejemplos de materiales que pueden emplearse para actuar como una capa impermeable son polietileno de elevada, mediana y baja densidad, polipropileno, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, policarbonato, tereftalato de polietileno, y polímeros laminados o recubiertos con

hoja de aluminio. Otros se describen en las patentes de dispositivos transdérmicos convencionales mencionadas en esta invención. En ciertas incorporaciones en las cuales la capa de depósito es un fluido o es un polímero, el borde externo de la capa posterior puede superponerse al borde de la capa de depósito y sellarse mediante adhesión o fusión a la capa de membrana de difusión. En tales casos, la capa de depósito puede no tener superficies expuestas.

La capa de depósito está debajo de la parte posterior impermeable y contiene un líquido portador, típicamente agua y/o un alcohol, o poliol o éster del mismo, y puede o puede no contener los ingredientes activos. La capa de depósito puede incluir diluyentes, estabilizantes, vehículos, agentes gelificantes, y similares además del líquido portador e ingredientes activos.

La capa de membrana de difusión del dispositivo laminado puede prepararse de una película polimérica densa o microporosa que tiene la permeabilidad necesaria al ingrediente activo y el líquido portador. Con preferencia, la membrana es impermeable a los ingredientes distintos del ingrediente activo y el líquido portador, si bien cuando se desea estabilización del pH en la superficie de la piel, la membrana debería ser también permeable al amortiguador en la composición. Los ejemplos de película polimérica que podría emplearse para elaborar la capa de membrana se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3.797.454 y 4.031.894. Los materiales preferidos son poliuretano, polímeros de alcohol vinílico y etileno, y etileno/acetato de vinilo.

Matrices Monolíticas

La segunda clase de sistemas transdérmicos se representa por matrices monolíticas. Los ejemplos de ese tipo de dispositivos monolíticos son las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4.291.014; 4.297.995; 4.390.520 y 4.340.043. Otros son conocidos por los expertos en este arte.

Los dispositivos transdérmicos de barrera del tipo monolíticos y de matriz típicamente incluyen: (1) Polímeros porosos o polímeros de espuma de celda abierta, tales como cloruro de polivinilo (PVC), poliuretanos, polipropilenos, y similares; (2) polímeros altamente dilatados o plastificados tales como celulosa, HEMA o MEMA o sus copolímeros, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietil metilcelulosa (HEMC), y similares, alcohol polivinílico (PVA)/polivinilpirolidona (PVP), u otros hidrogeles, o PVC, poliuretano, etileno / acetato de vinilo, o sus copolímeros; (3) geles de líquidos, incluyendo típicamente agua y/o disolventes que contienen hidroxilo tales como etanol, y que contienen a menudo agentes gelificantes tales como PVP, carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa tales como los comercializados bajo la denominación comercial Klucel®, HPMC, alginatos, caolín, bentonita, o montmorillonita, otros agentes de relleno de arcilla, estearatos, partículas de dióxido de silicio, y similares; (4) materiales no tejidos preparados a partir de textiles, celulosas, poliuretanos, poliéster, u otra fibra; (5) esponjas, las cuales pueden formarse a partir de polímeros naturales o de espuma; y (6) adhesivos, idealmente adhesivos sensibles a la presión, dermatológicamente aceptables, por ejemplo, adhesivos de silicona o adhesivos acrílicos.

Materiales de Barrera Poliméricos

Los materiales de barrera poliméricos representativos incluyen, aunque sin limitarse a: Policarbonatos, tales como aquellos formados mediante fosgenación de un aromático dihidroxi tal como bisfenol A, incluyendo materiales que son comercializados bajo la designación comercial Lexan® (the General Electric Company); cloruros de polivinilo, tales como Geon® 121 (B. G. Goodrich Chemical Company); poliamidas ("nylons"), tales como adipamida de polihexametileno, incluyendo NOMEX® (E. I. DuPont de Nemours & Co.).

Los copolímeros modacrílicos, tales como DYNEL®, se forman de cloruro de polivinilo (60 por ciento) y acrilonitrilo (40 por ciento), copolímeros de estireno-ácido acrílico, y similares. Las polisulfonas, por ejemplo, aquellas que contienen grupos difenilsulfona, por ejemplo, P-1700 (Union Carbide Corporation). Los
5 polímeros halogenados, por ejemplo, fluoruro de polivinilideno, tales como Kynar® (Pennsalt Chemical Corporation), fluoruro de polivinilo, tales como Tedlar® (E. I. DuPont de Nemours & Co.), y polifluorhalocarbonos, tales como Aclar® (Allied Chemical Corporation). Los policloroéteres, por ejemplo, Penton® (Hercules Incorporated), y otros poliéteres termoplásticos. Los polímeros de acetal, por
10 ejemplo, poliformaldehídos, tales como Delrin® (E. I. DuPont de Nemours & Co.). Las resinas acrílicas, por ejemplo, poliacrilonitrilo, metacrilato de polimetilo (PMMA), poli n-butil metacrilato, y similares.

Otros polímeros tales como poliuretanos, poliimidas, polibenzimidazoles, acetato de polivinilo, aromáticos y alifáticos, poliéteres, ésteres de celulosa, por ej.
15 triacetato de celulosa; celulosa; coledion (nitrato de celulosa con 11% de nitrógeno); resinas epóxicas; olefinas, por ej., polietileno, polipropileno; cloruro de polivinilideno; caucho poroso; óxido de polietileno entrecruzado; polivinilpirrolidona entrecruzada; alcohol polivinílico entrecruzado; estructuras de polielectrólitos formadas de dos polímeros iónicamente asociados del tipo según lo expuesto en
20 las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3.549.016 y 3.546.141; derivados de poliestireno tales como poliestirensulfonato sódico y cloruro de polivinilbenciltrimetilamonio; poli(hidroxietilmetacrilato); poli(isobutilviniléter), y similares, también pueden emplearse. Una gran cantidad de copolímeros los
25 cuales pueden formarse haciendo reaccionar diversas proporciones de monómeros de la lista antes mencionada de polímeros son también útiles. Si la membrana u otra barrera no tienen un flujo suficientemente elevado, el espesor de la membrana o barrera puede reducirse. Sin embargo, el espesor no debería

reducirse al punto en el cual probablemente se rompa, o hasta un punto donde la cantidad de ingrediente activo que se puede administrar es demasiado baja.

Adhesivos

Las composiciones de aplicación transdérmica del medicamento típicamente incluyen una capa de adhesivo por contacto para la adherir el dispositivo a la piel. El agente activo puede, en algunas incorporaciones, residir en el adhesivo. Los adhesivos incluyen poliuretanos; resinas acrílicas o metacrílicas tales como polímeros de ésteres de ácido acrílico o metacrílico con alcoholes tales como n-butanol, n-pentanol, isopentanol, 2-metilbutanol, 1-metilbutanol, 1-metilpentanol, 2-metilpentanol, 3-metilpentanol, 2-etilbutanol, isooctanol, n-decanol, o n-dodecanol, solos o copolimerizados con monómeros etilénicamente insaturados tales como ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, metacrilamida, N-alcoximetilacrilamidas, N-alcoximetilmetacrilamidas, N-tercbutilacrilamida, ácido itacónico, acetato de vinilo, ácidos maleámicos de alquilo N-ramificados donde el grupo alquilo tiene de 10 a 24 átomos de carbono, diacrilatos de glicol, o mezclas de los mismos; cauchos naturales o sintéticos tales como estirenobutadieno, butiléter, neopreno, poliisobutileno, polibutadieno, y poliisopreno; acetato de polivinilo; resinas ureaformaldehído; resinas de fenolformaldehído; resinas de resorcinol formaldehído, derivados de celulosa tales como etilcelulosa, metilcelulosa, nitrocelulosa, acetatobutirato de celulosa, y carboximetilcelulosa; y gomas naturales tales como guar, acacia, pectinas, almidón, dextrina, albúmina, gelatina, caseína, etc. Los adhesivos pueden mezclarse con agentes de adhesividad y estabilizantes, como es bien conocido en el arte.

Los adhesivos de silicona representativos incluyen elastómeros de silicona a base de monómeros de silanos, halosilanos, o CMS alcoxisilanos, especialmente polidimetilsiloxanos los cuales pueden emplearse solos o

formularse con un agente de adhesividad de silicona o plastificante de silicona, los cuales se seleccionan entre fluidos de silicona médicamente aceptables, es decir, siliconas no elastoméricas a base de silanos, halosilanos o C_{1-18} alcoxisilanos. Los adhesivos de silicona típicos pueden obtenerse de Dow Corning bajo la
5 denominación comercial SILASTIC®.

Vehículos Líquidos

Las composiciones transdérmicas pueden incluir una variedad de componentes, incluyendo un vehículo líquido, típicamente un C_{2-4} alcohol tal como etanol, isopropanol, n-propanol, butanol, un polialcohol o glicol tal como
10 propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol, etilenglicol, y/o agua purificada. El vehículo está típicamente presente en una cantidad de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 75% p/p, más típicamente, entre aproximadamente 15,0% y aproximadamente 65,0% p/p, y, preferentemente, entre aproximadamente 20,0 y 55,0% p/p.

15 El agua aumenta la solubilidad de los agentes activos hidrófilos en la composición, y acelera la liberación de agentes activos lipófilos de una composición. Los alcoholes, tales como el etanol, aumentan la fluidez del líquido a través del stratum corneum o funcionan para extraer lípidos del stratum corneum. Según lo descrito en esta invención, los glicoles también pueden actuar como
20 potenciadores de la penetración.

Liberación Controlada del Agente Activo

La administración del agente activo puede controlarse utilizando composiciones de liberación controlada, las cuales pueden proporcionar una liberación rápida o sostenida, o ambas, dependiendo de las composiciones.
25 Existen numerosos vehículos de difusión de medicamentos particulados, conocidos por los expertos en el arte los cuales pueden incluir los ingredientes activos, y administrarlos en forma controlada. Los ejemplos incluyen vehículos de

difusión de medicamentos poliméricos particulados, por ejemplo, polímeros biodegradables, y partículas formadas de componentes no poliméricos. Estos vehículos de difusión de medicamentos particulados pueden estar en la forma de polvos, micropartículas, nanopartículas, microcápsulas, liposomas, y similares.

- 5 Típicamente, si el agente activo está en forma particulada sin componentes agregados, su velocidad de liberación depende de la liberación del agente activo mismo. En contraste, si el agente activo está en forma particulada como una mezcla del agente activo y un polímero, la liberación del agente activo se controla, al menos en parte, mediante la eliminación del polímero, típicamente mediante
- 10 disolución o biodegradación.

- En una incorporaciónincorporación, las composiciones transdérmicas pueden proporcionar una rápida liberación inicial del ingrediente activo, seguida por una liberación sostenida del ingrediente activo. La Patente de los Estados Unidos No. 5.629.011 proporciona ejemplos de este tipo de composición. Existen
- 15 numerosas composiciones transdérmicas que emplean la difusión transdérmica para administrar nicotina en forma de liberación en el tiempo (tales como membranas de control de la velocidad), incluyendo terapias sustitutivas de nicotina comercializadas actualmente. Son también adecuadas para administrar los compuestos descritos en esta invención.

20 **Presentaciones Farmacéuticas Semisólidas**

- En una incorporaciónincorporación, la presentación farmacéutica transdérmica no es un "parche", sino más bien, una presentación farmacéutica semisólida tal como un gel, crema, ungüento, líquido, etc. En esta incorporaciónincorporación, se puede aumentar la observancia de las
- 25 prescripciones médicas por parte del paciente y cubrir un área superficial más amplia de la que se puede cubrir con un parche.

En esta incorporación, particularmente cuando se emplea para el tratamiento del dolor, la presentación farmacéutica puede incluir otros componentes activos e inactivos típicamente observados en las presentaciones farmacéuticas semisólidas empleadas para el tratamiento del dolor. Estos
5 incluyen, aunque sin limitarse a, mentol, aceite esencial de gaulteria (wintergreen), capsaicina, aspirina, NSAIDs, agentes narcóticos (por ej. fentanilo), alcoholes, aceites tales como aceite en emulsión, y solventes tales como DMSO.

Iontoforesis

Además de la administración por medio de dispositivos de difusión
10 transdérmica del medicamento droga y presentaciones farmacéuticas semisólidas, los ingredientes activos también pueden administrarse por medio de iontoforesis. La iontoforesis es un método no invasivo de propulsión de elevadas concentraciones de una sustancia cargada, tal como los ingredientes activos descritos en esta invención, transdérmico mediante fuerza electromotora
15 repulsiva. La técnica involucra utilizar una pequeña carga eléctrica aplicada a una cámara iontoforética que contiene un agente activo similarmente cargado y su vehículo. La permeabilidad de la piel se altera luego de la aplicación de la carga, y esto aumenta la migración del ingrediente activo en la epidermis.

La iontoforesis puede emplearse para administrar transdérmicamente los
20 agentes activos, utilizando el transporte activo dentro de un campo eléctrico, típicamente mediante electromigración y electroósmosis. Estos movimientos son típicamente medidos en unidades de flujo químico, comúnmente $\mu\text{mol}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$. El punto isoeléctrico de la piel es de aproximadamente 4. Bajo condiciones fisiológicas, donde la superficie de la piel se regulada a un pH 7,4, o cerca de este
25 valor, la membrana tiene una carga neta negativa, y el flujo electroosmótico es del ánodo (–) al cátodo (+). La electroósmosis aumenta la difusión anódica de los agentes activos (positivamente cargados) descritos en esta invención.

Los dispositivos de iontoforesis incluyen dos electrodos, los cuales se aplican típicamente a un paciente, cada uno conectado por medio de un cable a un instrumento eléctrico controlado por un microprocesador. Los agentes activos se colocan debajo de uno o ambos electrodos y se difunden en el cuerpo a medida que se activa el instrumento.

Típicamente, los iones son difunden en el cuerpo a partir de un depósito de medicamento acuoso contenido en el dispositivo iontoforético, y los iones contrarios de carga opuesta se administran desde un "contra depósito" ("counter reservoir"). Las soluciones que contienen el ingrediente activo, así como las soluciones del ión contrario, pueden almacenarse remotamente e introducirse a una capa absorbente del electrodo de iontoforesis al momento del uso. Los ejemplos de ese tipo de sistemas se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.087.241; 5.087.242; 5.846.217; y 6.421.561, cuyos contenidos se incorporan a la presente como referencia. Alternativamente, según lo descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 5.685.837, los agentes activos pueden empaquetarse previamente en forma seca en el o los electrodos. Este método requiere un paso de activación de humedad al momento del uso.

Las soluciones de los agentes activos pueden co-empaquetarse con el dispositivo iontoforético, idealmente posicionado separado de los electrodos y otros componentes metálicos hasta el momento del uso. Esta técnica, y dispositivos adecuados, se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.158.537; 5.288.289; 5.310.404; 5.320.598; 5.385.543; 5.645.527; 5.730.716; y 6.223.075. En estos dispositivos, un líquido constituyente de electrólitos co-empaquetado se almacena a distancia de los electrodos, en un envase rompible, y una acción mecánica al momento del uso induce una transferencia del fluido a un depósito receptoradyacente a los electrodos. Estos

sistemas permiten incorporar volúmenes precisos de fluido al momento de la fabricación para evitar el exceso de llenado.

Además de las soluciones, los agentes activos pueden estar presentes en un gel preformado, según lo descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 4.383.529, incorporada como referencia. Por lo tanto, un gel preformado que contiene el agente activo puede transferirse a un receptáculo de electrodos al momento del uso. Este sistema puede ser ventajoso en el sentido de que proporciona un volumen predeterminado y preciso del gel, evitando de ese modo el exceso de llenado. Adicionalmente, puesto que el agente activo está presente en una composición de gel, es menos probable que se filtre durante el almacenamiento o transferencia.

En algunas incorporaciones, la administración transdérmica del medicamento se lleva a cabo utilizando dispositivos que incluyen una barrera polimérica, adherida a la piel con un adhesivo adecuado, y que también incluyen una cantidad adecuada de los ingredientes activos, o sus sales, en solución o dispersión y en contacto con la piel, o una membrana de control de velocidad puede emplearse entre la composición que contiene el activo y la piel. En otros, la difusión se realiza utilizando composiciones semisólidas, tales como cremas o lociones, las cuales incluyen los ingredientes activos, y las cuales se aplican a la piel. En aun otras incorporaciones, los ingredientes activos se administran utilizando iontoforesis, donde los agentes activos cargados positivamente son difundidos mediante electroósmosis. Puede haber también incorporaciones en las cuales el o los ingredientes activos se formulan dentro de la matriz del adhesivo.

Según lo indicado previamente, la presente invención proporciona composiciones transdérmicas de (4aR,10aR)-1-n-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol y compuestos relacionados, los cuales

pueden administrarse a la circulación sistémica por medio de la difusión a través de la piel.

En una incorporación incorporación, la composición se caracteriza adicionalmente como un parche. En una incorporación incorporación, la composición se caracteriza adicionalmente como una presentación farmacéutica semisólida. En una incorporación incorporación, la composición se caracteriza adicionalmente como un gel, una loción o crema. En una incorporación incorporación, la composición se caracteriza adicionalmente como una formulación de liberación controlada. En una incorporación incorporación, la composición comprende además un potenciador de penetración. En una incorporación, la composición comprende además uno o más adhesivos, aglutinantes, lubricantes, agentes suavizantes, desintegrantes o sus mezclas.

El compuesto de la invención como una composición farmacéutica para la administración transdérmica puede administrarse en cualquier forma adecuada a través de la piel, y el compuesto puede presentarse en cualquier presentación farmacéutica adecuada para dicha administración, por ej., en forma de soluciones o dispersiones simples, tabletas simples, tabletas de matriz, cápsulas, polvos, jarabes, películas disolubles, parches, geles lipófilos. En otra incorporación incorporación, el compuesto de la invención se administra en la forma de una película disoluble .

En una incorporación incorporación específica de la invención, se proporciona una composición transdérmica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para la administración a través de la piel.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de dicha composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento de

trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de la composición transdérmica para la preparación de un medicamento para el tratamiento de
5 psicosis, impotencia, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o hipertensión.

En otro aspecto la invención proporciona el uso de la composición transdérmica para la fabricación fabricaciónde un medicamento para el tratamiento del deterioro cognitivo en un mamífero.

En aun otro aspecto, la invención proporciona el uso de la composición
10 transdérmica para la fabricación fabricaciónde un medicamento para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas (RLS) o del trastorno de movimiento periódico de extremidades (PLMD).

En aun otro aspecto, la invención proporciona el uso de la composición transdérmica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la
15 disfunción eréctil.

En un aspecto diferente, la invención proporciona el uso de la composición transdérmica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del movimiento, escasez de movimientos, trastornos discinéticos, trastornos de la marcha o temblor intencional en un mamífero.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de la composición transdérmica para el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de la composición transdérmica para el tratamiento de psicosis, impotencia, insuficiencia renal,
25 insuficiencia cardíaca o hipertensión.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de la composición transdérmica para el tratamiento del deterioro cognitivo en un mamífero.

En aun otro aspecto, la invención proporciona el uso de la composición transdérmica para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas (RLS) o del trastorno de movimiento periódico de extremidades (PLMD).

En un aspecto diferente, la invención proporciona el uso de la composición transdérmica para el tratamiento de los trastornos del movimiento, escasez de movimientos, trastornos discinéticos, trastornos de la marcha o temblor intencional en un mamífero.

En aspectos separados, la invención proporciona el uso de la composición transdérmica para la fabricación de medicamentos, los cuales están destinados a la administración por medio de la piel.

La invención también proporciona un método para tratar a un mamífero que sufre de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición transdérmica.

En otro aspecto, la invención también proporciona un método para tratar a un mamífero que sufre de psicosis, impotencia, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o hipertensión, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición transdérmica.

En un aspecto más, la invención proporciona un método para tratar a un mamífero que sufre de un deterioro cognitivo, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de la composición transdérmica.

La invención también se refiere a un método para tratar a un mamífero que sufre de síndrome de piernas inquietas (RLS) o trastorno de movimiento periódico de extremidades (PLMD), que comprende administrar al mamífero una composición transdérmica del compuesto de la invención, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere, en un aspecto separado, a un método para tratar a un mamífero que sufre de trastornos de movimiento, escasez de movimiento, trastornos discinéticos, trastornos de la marcha o temblor intencional que comprende administrar al mamífero la composición farmacéutica.

5 La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, calculada como la dosis diaria del compuesto de la invención antes mencionada como la base libre, es adecuadamente entre 0,001 y 12,5 mg/día, más adecuadamente entre 0,005 y 10,0 mg/día, por ej. preferentemente entre 0,01 y 5,0 mg/día. En una incorporación específica, la dosis diaria del compuesto de la
10 invención es de entre 0,1 y 1,0 mg/día.

En otra incorporación, la dosis diaria del compuesto de la invención es inferior a aproximadamente 0,1 mg/día. En una incorporación separada, la dosis diaria del compuesto de la invención es de aproximadamente 0,01 mg/día. En una incorporación adicional, la invención proporciona una formulación que
15 comprende entre 0,0001 mg y 12,5 mg del compuesto de la invención para la administración transdérmica. En una incorporación adicional, la invención proporciona una formulación que comprende entre 0,0001 mg y 0,01 mg del compuesto de la invención para la administración transdérmica. En una incorporación adicional la invención proporciona una formulación que comprende
20 entre 0,001 mg y 0,10 mg del compuesto de la invención para la administración transdérmica. En una incorporación adicional, la invención proporciona una formulación que comprende entre 0,01 mg y 1,0 mg del compuesto de la invención para la administración transdérmica.

Finalmente, la dosis exacta del compuesto de la invención y la formulación
25 en particular que se va a administrar dependen de una cantidad de factores, por ej., la afección que se va a tratar, la duración deseada del tratamiento y la velocidad de liberación del agente activo. Por ejemplo, la cantidad del agente

activo requerida y la velocidad de liberación del mismo pueden establecerse en base a técnicas *in vitro* o *in vivo* conocidas, determinando cuánto tiempo permanece una concentración de agente activo en particular en el plasma sanguíneo en un nivel aceptable para un efecto terapéutico.

5 **Sales Farmacéuticamente Aceptables del Compuesto 10**

El compuesto **10** y los compuestos relacionados forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con una amplia variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales son también parte de esta invención. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de la

10 invención se forma a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable como es bien conocido en el arte. Ese tipo de sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2–19 (1977) y son conocidas para el experto en el arte. Los ácidos inorgánicos típicos empleados para formar ese tipo de sales incluyen a los ácidos clorhídrico,

15 bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico, y similares. Pueden también emplearse las sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos e hidroxialcandioicos, ácidos aromáticos, ácidos alifáticos y aromáticos sulfónicos. Ese tipo de sales

20 farmacéuticamente aceptables por ende incluyen el cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, acetato, fenilacetato, trifluoracetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, isobutirato, fenilbutirato, hidroxibutirato, butino-1,4-dicarboxilato, hexino-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinamato, citrato,

25 formiato, fumarato, glicolato, heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, oxalato, ftalato, teraftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato,

succinato, suberato, bencensulfonato, p-bromobencensulfonato, clorobencensulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, naftalen-1,5-sulfonato, p-toluensulfonato, xilensulfonato, tartrato, y similares.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIGURA 1: Estructura cristalina del compuesto *ent*-**10**. Se determinó la configuración absoluta mediante la dispersión anómala del átomo de bromo “pesado”.

FIGURA 2: Curva de respuesta a la dosis para la estimulación dependiente de la concentración de la liberación de Ca^{2+} intracelular mediante dopamina en células CHO-Ga16 hD₅-transfectadas.

FIGURA 3: Cromatograma representativo de Muestra de animal 2, Día 5

FIGURA 4: AUC_{0-∞} de dosis normalizada para el Compuesto **10** del Ejemplo 14

15 FIGURA 5: C_{máx.} de Dosis Normalizada para el Compuesto **10** del Ejemplo 14

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Los datos de LC/MS analíticos se obtuvieron en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con foto-ionización a presión atmosférica y un sistema de CL Shimadzu LC-8A/SLC-10A. La pureza se determinó mediante integración de las trazas de UV (254 nm) y ELSD. Los instrumentos de la EM son de Peskier (API), equipados con fuente de APPI y operados en modo de ión positivo. Los tiempos de retención en la traza de UV (TR) son expresados en min. El disolvente A se preparó a partir de 0,05% de TFA en agua, mientras que el disolvente B se preparó de 0,035% de TFA y 5% de agua en acetonitrilo. Se han utilizado varios métodos diferentes:

Método 25: API 150EX y sistema de CL Shimadzu LC10AD/SLC-10A. Columna: dC-18 4,6x30mm, 3 microm (Atlantis, Waters). Temperatura de la columna: 40°C. Gradiente: fase inversa con apareamiento de iones. Flujo: 3,3 mL/min. Volumen de inyección: 15 microL. Gradiente: 2% B en A hasta 100% B en el transcurso de 2,4 min luego 2% B en A durante 0,4 min. Tiempo total de operación: 2,8 min.

Método 14: API 150EX y sistema de CL Shimadzu LC8/SLC-10A. Columna: C-18 4,6x30mm, 3,5microm (Symmetry, Waters). Temperatura de la columna: ta. Gradiente: fase inversa con apareamiento de iones. Flujo: 2mL/min. Volumen de inyección: 10 microL. Gradiente: 10% B en A hasta 100% B en el transcurso de 4 min luego 10% B en A durante 1 min. Tiempo de operación total: 5 min.

Se llevó a cabo la determinación de la estructura cristalina por rayos X de la siguiente manera. El cristal del compuesto se enfrió hasta 120 K empleando un sistema de enfriamiento de gas de nitrógeno Cryostream. Los datos se recogieron en un difractómetro Siemens SMART Platform con un detector sensible al área CCD. Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos y se refinaron mediante mínimos cuadrados de matriz completa (full-matrix least-squares) contra F^2 de todos los datos. Los átomos de hidrógeno en las estructuras pudieron encontrarse en los mapas de diferencia de densidad de electrones. Los átomos de no hidrógeno se refinaron anisotrópicamente. Todos los átomos de hidrógeno estaban en posiciones calculadas empleando un modelo "riding" con O-H=0,84, C-H = 0,99-1,00, N-H = 0,92-0,93 Å. Para todos los átomos de hidrógeno, se fijaron los parámetros térmicos [$U(H) = 1,2 U$ para átomo unido]. Los parámetros Flack x están en el rango 0,0(1)-0,05(1), indicando que las estructuras absolutas son correctas. Los programas empleados para la recolección de datos, reducción de datos y absorción fueron SMART, SAINT y SADABS [véase "SMART and

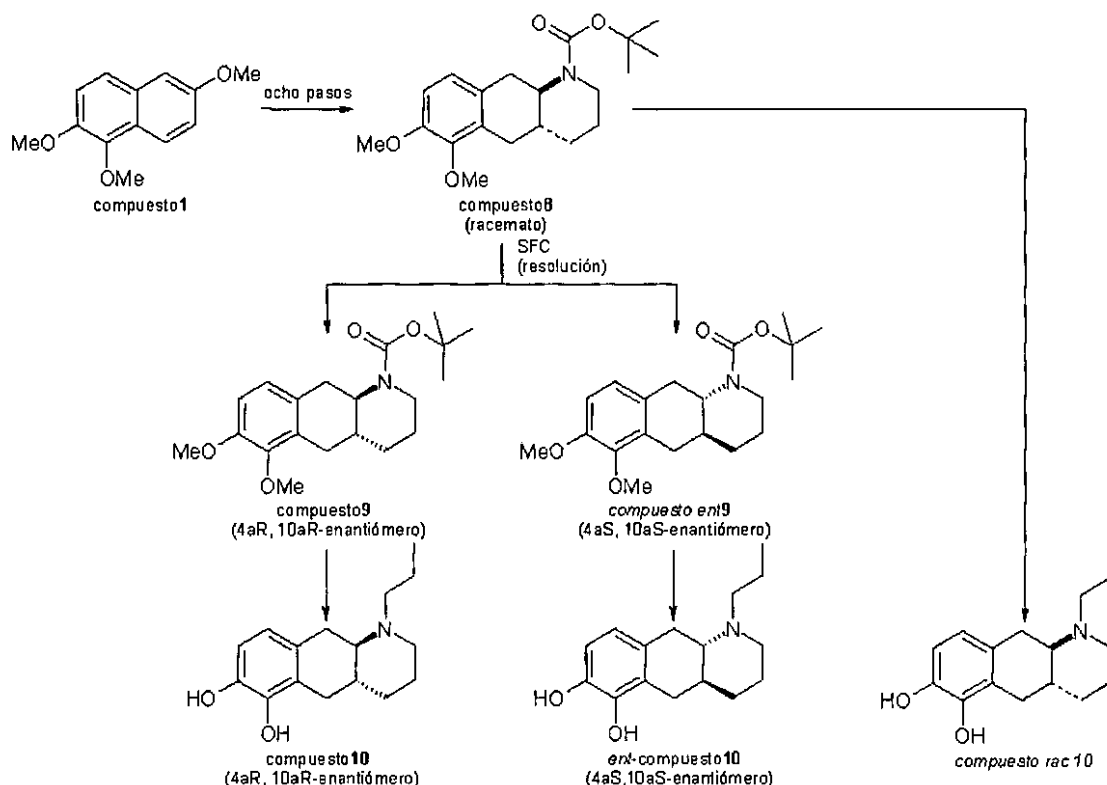
75

SAINT, Area Detector Control and Integration Software", Version 5.054, Bruker Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, USA (1998), Sheldrick "SADABS, Program for Empirical Correction of Area Detector Data" Version 2.03, University of Göttingen, Alemania (2001)]. Se empleó el programa SHELXTL [véase
5 Sheldrick "SHELXTL, Structure Determination Programs", Version 6.12, Bruker Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, USA (2001)] para resolver las estructuras y para los gráficos moleculares.

Síntesis de los compuestos de la invención

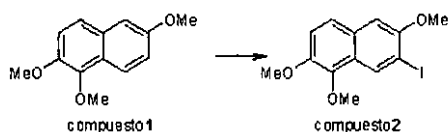
Comenzando a partir del compuesto **1** cuya síntesis se describe en la
10 bibliografía técnica, preparado según lo descrito en Taber *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 124(42), 12416 (2002), puede prepararse el compuesto **8** según lo descrito en esta invención en ocho pasos. Este material puede resolverse mediante SFC quiral según lo descrito en esta invención para proporcionar los compuestos **9** y *ent*-**9**. Después de la disociación del grupo protector Boc, puede emplearse la
15 aminación reductiva para introducir el grupo *n*-propilo sobre el átomo de nitrógeno. Las catecolaminas enmascaradas resultantes pueden desprotegerse bajo condiciones convencionales mediante tratamiento con 48% de HBr o mediante reacción con BBr₃ para producir los compuestos **10** y *ent*-**10**.

El enantiómero del ejemplo **1** (compuesto **10**) y ejemplo *ent*-**1** (compuesto
20 *ent*-**10**), puede prepararse en forma similar a partir de *ent*-**9**. El racemato del ejemplo **1**, ejemplo *rac*-**1**, puede prepararse mezclando una mezcla 1:1 del ejemplo **1** y ejemplo *ent*-**1**. También puede obtenerse a partir del compuesto no resuelto **8** o una mezcla de 1:1 del compuesto **9** / *ent*-**9** según lo descrito anteriormente para los enantiómeros puros. Alternativamente, el ejemplo *rac*-**1**
25 puede prepararse según lo descrito en la bibliografía técnica (Cannon *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* 17, 1633 (1980)).



Síntesis de compuestos 9 y ent-9.

5 7-Iodo-1,2,6-trimetoxi-naftaleno (compuesto 2).

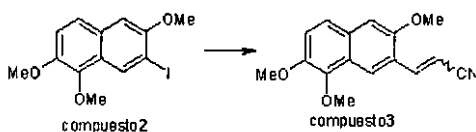


A una solución agitada del compuesto 1 (26,2 g; preparado según lo descrito en Taber *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 124(42), 12416 (2002)) en THF seco (200 mL) bajo argón y a -78°C se agregó lentamente *s*-butillitio (1,2 M en ciclohexano, 110 mL). La solución se agitó a -78°C durante 3h. Se agregó una solución de yodo (30,5 g) en THF seco (50 mL) durante un período de 10 min. Luego, la mezcla resultante se agitó durante otros 10 min a -78°C . La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de NH_4Cl sat. (100 mL), agua (240 mL), y Et_2O (240 mL). La capa orgánica se lavó con solución de sulfito sódico acuoso al 10% (100 mL), se secó (Na_2SO_4) y concentró *in vacuo*. El material en bruto se

77

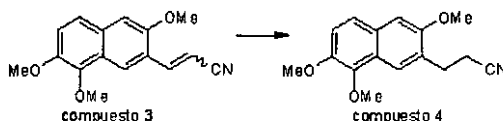
purificó mediante destilación del material de partida sin reaccionar. El residuo se purificó luego mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano) para producir un material sólido impuro, el cual se purificó mediante precipitación a partir de EtOAc/heptano proporcionando 11,46 g del compuesto 2.

5 **(E/Z)-3-(3,7,8-Trimetoxi-naftalen-2-il)-acrilonitrilo (compuesto 3).**



A una suspensión del compuesto 2 (3,41 g) en acetonitrilo seco (10,7 mL) en un frasco de reactor de microondas se agregó acrilonitrilo (1,19 mL) Pd(OAc)₂ (73 mg), y trietilamina (1,48 mL). El frasco se selló, y la mezcla se calentó durante 40 min a 145°C bajo irradiación de microondas. Este procedimiento se llevó a cabo dos veces más (utilizando un total de 10,23g de compuesto 5). Las mezclas de reacción en bruto se combinaron y el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se particionó entre Et₂O (300 mL) y HCl 2M (150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó (Na₂SO₄) y concentró *in vacuo*. El material en bruto (7,34 g) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano) para producir 5,23 g del compuesto 3 como una mezcla de isómeros de olefina.

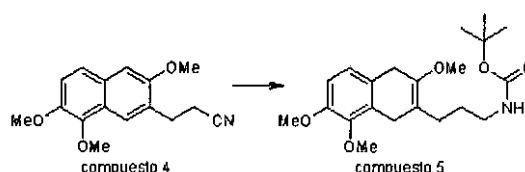
3-(3,7,8-Trimetoxi-naftalen-2-il)-propionitrilo (compuesto 4).



El compuesto 3 (5,23 g) se disolvió en CHCl₃ (15 mL) y 99% EtOH (100 mL). Se agregó PD/C al 10% (0,8 g) y la solución se hidrogenó durante 45 min. bajo una presión de hidrógeno de 300 kPa (3 bar) empleando un agitador Parr. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se hizo pasar a través de un

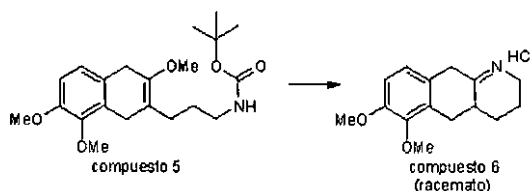
pequeño tapón de gel de sílice (eluyente: 99% EtOH). Rendimiento: 4,91 g del compuesto **4** en forma de un sólido blanco.

5 **t-Butiléster del ácido [3-(3,7,8-trimetoxi-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-propil]-carbámico (compuesto 5).**



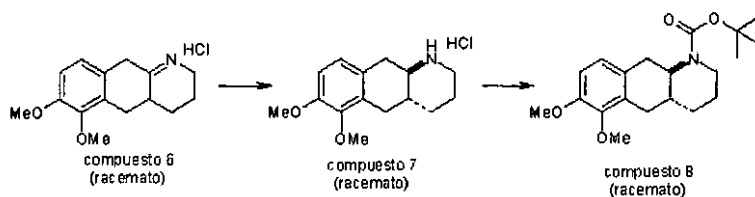
El compuesto **4** (5,0g) se disolvió en 99% EtOH (150 mL) y la mezcla se calentó hasta reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó metal de sodio (5g) en pequeños grumos durante 3h. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h adicionales, antes de agitarse a t.a. durante 2 días. Luego, se calentó hasta reflujo nuevamente, y se agregó más metal de sodio (3,68 g) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriamiento en un baño de hielo/agua, la reacción se extinguió mediante la adición de cloruro de amonio sólido (20 g) y agua (25 mL). La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se particionó entre éter dietílico (50 mL) y agua (50 mL). La capa acuosa se neutralizó con 37% HCl y se extrajo con éter dietílico (2x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (MgSO₄) y concentraron *in vacuo* para proporcionar un aceite. Este material se disolvió en THF (50 mL) y se trató con Boc₂O (2,34 g) y Et₃N (1,78 mL) a t.a.. Después de seis días, los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano). Esto proporcionó el compuesto impuro **5** (1,52 g).

Clorhidrato de 6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,10-hexahidro-benzo[g]quinolina racémico (compuesto 6).



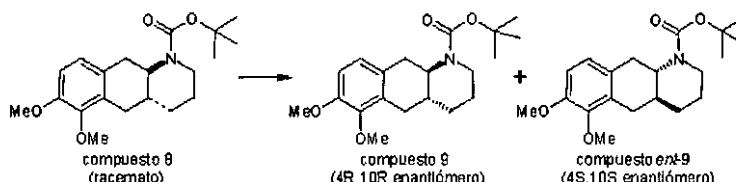
El compuesto 5 (1,52 g del paso previo) se disolvió en MeOH (20 mL). Se
 5 agregó HCl al 37% (3,5 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 4h. Los volátiles se eliminaron *in vacuo*, utilizando tolueno para eliminar azeotrópicamente el agua. Esto proporcionó el compuesto impuro 6 (0,89 g) en forma de un aceite amarillo.

10 ***t*-Butiléster del ácido *trans*-6,7-dimetoxi-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-2H-benzo[g]quinolin-1-carboxílico racémico (compuesto 8).**



El compuesto 6 (0,89 g) se disolvió en MeOH (10 mL) y se agregó
 NaCNBH₃ (0,19 g). La reacción se agitó durante toda la noche a t.a. La mezcla en
 15 bruto se enfrió en un baño de hielo/ agua, antes de extinguirse con HCl 2 M en Et₂O (1 mL). La mezcla se particionó entre Et₂O (50 mL), agua (50 mL), y NaOH 2 M (10 mL). La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y concentraron *in vacuo* para producir la amina libre impura (compuesto 7). Este material se disolvió en THF (25 mL) y
 20 se trató con Boc₂O (0,68 g) y Et₃N (0,86 mL) a t.a. durante 1h. La mezcla en bruto se concentró *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano) para proporcionar 1,18 g de compuesto racémico 8 suficientemente puro para el paso siguiente.

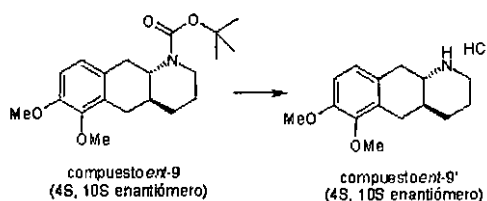
Separación por SFC de los enantiómeros de *t*-butiléster del ácido *trans*-6,7-dimetoxi-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-2H-benzo[g]quinolin-1-carboxílico racémico (compuestos **9 y *ent*-**9**).**



5 El compuesto **8** (19,7 g) se resolvió en sus enantiómeros utilizando SFC quiral en un instrumento Berger SFC multigram II equipado con una columna Chiralcel OD de 21,2 x 250 mm. Sistema disolvente: CO₂/EtOH (85:15), Método: gradiente constante con un caudal de 50 mL/min. Se llevó a cabo la recolección de las fracciones mediante detección de UV 230 nm. El enantiómero de elución rápida (enantiómero 4aR, 10aR; compuesto **9**): 9,0 g de un sólido blanco.

10 Enantiómero de elución lenta (enantiómero 4aS, 10aS; compuesto *ent*-**9**): 8,1 g de un sólido blanco.

15 **Clorhidrato de (4aS,10aS)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina (compuesto *ent*-**9'**).**

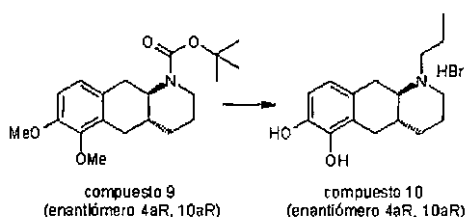


El compuesto *ent*-**9** (0,52g) se disolvió en MeOH (15 mL) y se trató con HCl 5 M en Et₂O (7,5 mL) a t.a. durante 2h. La mezcla se concentró *in vacuo* y el sólido se secó *in vacuo* para dar el compuesto *ent*-**9'** en forma de un sólido blanco. LC/MS (método 14): TA 1,31 min.

20

Ejemplo 1. Preparación de los compuestos de la invención

Síntesis de bromhidrato de (4aR,10aR)-1-*n*-Propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol (compuesto **10).**



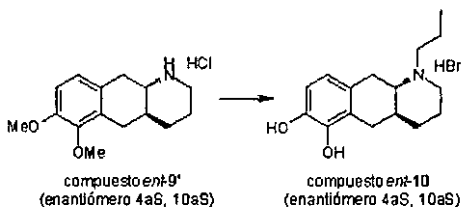
El compuesto **9** (0,5 g) se disolvió en 99% de EtOH (5 mL) y se trató con HCl 2M en Et₂O (4 mL) durante la noche a t.a.. La mezcla en bruto se concentró *in vacuo*, y el residuo se particionó entre EtOAc y NaOH acuoso al 10% (5 mL). La

5 capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se concentraron *in vacuo*. El residuo se disolvió en 99% EtOH (5 mL) y se trató con aldehído propiónico (0,52 mL), NaCNBH₃ (0,45 g), y AcOH (3 gotas) durante la noche a t.a. La mezcla en bruto se particionó entre NaHCO₃ acuoso sat. (12,5 mL), agua (12,5 mL), y EtOAc

10 (2x25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc). El compuesto intermedio obtenido se trató con 48% HBr (3 mL) a 150°C durante 1h bajo condiciones de microondas, antes de que la mezcla en bruto se almacenara a 4°C durante la noche. El material

15 precipitado se aisló mediante filtración y se secó *in vacuo*. Rendimiento del compuesto **10**: 103 mg como un sólido. LC/MS (método 25): TR 0,77 min.

Bromhidrato de (4aS,10aS)-1-Propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol (compuesto *ent*-10).

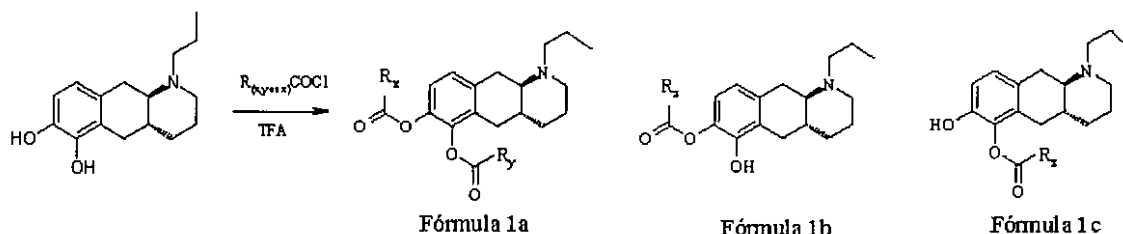


20 Se siguió el procedimiento descrito para el compuesto **10** comenzado a partir del compuesto *ent*-9' (0,5 g; la sal HCl se liberó repartiendo entre EtOAc y NaOH acuoso al 10% antes del paso de aminación reductiva). Rendimiento de

compuesto *ent*-10: 70 mg como un sólido. LC/MS (método 25): TR 0,70 min. Se disolvió una pequeña muestra de compuesto *ent*-10 en MeOH y se dejó cristalizar lentamente a t.a. durante 2 meses. Los cristales blancos formados se recolectaron y se sometieron a análisis de rayos X (véase la Figura 1). La configuración absoluta de compuesto *ent*-10 se determinó mediante cristalografía de rayos X y se dejó para la determinación inequívoca de la estereoquímica de los compuestos 9 y 10 y por ende sus compuestos relacionados.

Ejemplo 2. Síntesis Generales de Diéster

El esquema que aparece a continuación proporciona un procedimiento general para la conversión de catecolaminas en los ésteres simétricos, asimétricos y monoésteres del compuesto 10.



donde cada R_x , R_y , y R_z es independientemente alcanoílo C_{1-6} , cicloalquilalquilo, fenilacetilo o benzoílo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En pocas palabras, la catecolamina se trató con cloruro de acilo utilizando TFA como disolvente. La(s) catecolamina(s) de acilo en bruto se purificaron mediante cromatografía de óxido de aluminio (para una referencia sobre esta transformación, véase, por ejemplo: Wikström, Dijkstra, Cremers, Andren, Marchais, Jurva; WO 02/14279). Cada uno de los ésteres simétricos, asimétricos y monoésteres descritos en este ejemplo caen dentro del alcance de esta invención.

Ejemplo 3: Trifluoracetato de (4aR,10aR)-7-(2,2-dimetilpropionilo)-1-n-propil-1,2,3,4,4a,5, 10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6-iléster del ácido 2,2-dimetil-propiónico

Como un ejemplo de trabajo, pero sin limitar el alcance de la presente
5 invención, se preparó un diéster simétrico en forma similar a lo descrito anteriormente comenzando a partir del compuesto **10** (44 mg) y cloruro de pivaloílo. El rendimiento del Ejemplo 3 fue 14 mg en forma de un sólido blanco. LC/MS (método 14): TR 2,45 min, ELSD 97,7%, UV 83,9%. MH⁺: 430,2.

Datos farmacológicos

10 **Ejemplo 4: Ensayos Farmacológicos *in vitro* I**

Ensayo de D₁ cAMP

La capacidad de los compuestos para estimular o inhibir la formación de cAMP mediada por el receptor D₁ en células CHO que expresan establemente el receptor D₁ recombinante humano se midió de la siguiente manera. Las células se
15 sembraron en placas de 96 pocillos a una concentración de 11000 células/pocillo 3 días antes del experimento. En el día del experimento, las células se lavaron una vez en amortiguador G precalentado (MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 0,9 mM, IBMX (3-*i*-butil-1-metilxantina) 1 mM en PBS (solución salina amortiguada con fosfato)) y el ensayo se inició mediante la adición de 100 micro-L de una mezcla de A68930 30
20 nM y compuesto de ensayo diluido en amortiguador G (antagonismo) o compuesto de ensayo diluido en amortiguador G (agonismo).

Las células se incubaron durante 20 minutos a 37°C y la reacción se detuvo mediante la adición de amortiguador 100 micro-L S (HCl 0,1 M y CaCl₂ 0,1 mM) y las placas se colocaron a 4°C durante 1h. Se agregó amortiguador N 68
25 micro-L (NaOH 0,15 M y NaOAc 60 mM) y las placas se agitaron durante 10 minutos. 60 micro-L de la reacción fueron transferidos a cAMP FlashPlates (DuPont NEN) que contenían 40 micro-L de acetato de sodio 60 mM pH 6,2 y se

agregaron 100 micro-L de mezcla IC (acetato sódico 50 mM pH 6,2, azida de sodio al 0,1%, CaCl_2 12 mM, 1% BSA (albúmina sérica bovina) y 0,15 micro-Ci/mL ^{125}I -cAMP). Luego de una incubación de 18h a 4°C, las placas se lavaron una vez y se contaron en un contador Wallac TriLux. Se demostró que el compuesto **10** actuaba como un agonista de D_1 en este ensayo con una EC_{50} de 15,5 nM y una actividad intrínseca (eficacia) de 100%. Comparativamente, la apomorfina y la dopamina eran agonistas de D_1 en este ensayo con valores EC_{50} de 52 nM y 43 nM, respectivamente y actividades intrínsecas (eficacias) de 86% y 100%, respectivamente.

10 **Ejemplo 5: Ensayos Farmacológicos *in vitro* II**

ensayo de D_2 cAMP

La capacidad de los compuestos para estimular o inhibir la inhibición mediada por el receptor D_2 de la formación de cAMP en células CHO transfectadas con el receptor D_2 humano se midió de la siguiente manera. Se sembraron células en placas de 96 pocillos a una concentración de 8000 células/pocillo 3 días antes del experimento. En el día del experimento, las células se lavaron una vez en amortiguador G precalentado (MgCl_2 1 mM, CaCl_2 0,9 mM, IBMX 1 mM en PBS) y el ensayo se inició mediante la adición de 100 micro-l de una mezcla de 1 micro-M de quinpirol, 10 microM de forskolina y compuesto de ensayo en amortiguador G (antagonismo) o 10 micro-M de forskolina y compuesto de ensayo en amortiguador G (agonismo).

Las células se incubaron durante 20 minutos a 37°C y la reacción se detuvo mediante la adición de 100 microL de amortiguador S (HCl 0,1 M y CaCl_2 0,1 mM) y las placas se colocaron a 4°C durante 1h. Se agregaron 68 microL de amortiguador N (NaOH 0,15 M y acetato sódico 60 mM) y las placas se agitaron durante 10 minutos. Se transfirieron 60 micro-L de la reacción a cAMP FlashPlates (DuPont NEN) que contenían 40 micro-L de NaOAc 60 mM pH 6,2 y

se agregaron 100 micro-L de mezcla IC (NaOAc 50 mM pH 6,2, 0,1% azida de sodio, CaCl_2 12 mM, 1% BSA y 0,15 micro-Ci/ml de ^{125}I -cAMP). Luego de una incubación de 18h a 4°C las placas se lavaron una vez y se contaron en un contador Wallac TriLux. Se demostró que el compuesto **10** actuaba como un agonista de D_5 en este ensayo con una EC_{50} de 0,11 nM y una actividad intrínseca (eficacia) de 100%. Comparativamente, la apomorfina y la dopamina eran agonistas de D_2 en este ensayo con valores de EC_{50} de 3,9 nM y 21 nM, respectivamente y actividades intrínsecas (eficacias) de 100% para ambos compuestos.

10 **Ejemplo 6: Ensayo Farmacológico in vitro III**

Ensayo D_5

La estimulación dependiente de la concentración de la liberación de Ca^{2+} intracelular mediante dopamina en células CHO-Ga16 h D_5 -transfectadas. Las células se cargaron con fluoro-4, un colorante indicador de calcio, durante 1h. La respuesta del calcio (cambio de fluorescencia) se monitoreó por FLIPR (siglas correspondientes a "fluorometric imaging plate reader" o "lector de placas por imágenes fluorométricas") durante 2,5 min. Se promediaron las respuestas pico (EC_{50}) de pocillos por duplicado para cada punto de datos y se graficaron con las concentraciones de la droga (véase la Figura 2 para dopamina). Se demostró que el compuesto **10** actuaba como un agonista de D_5 en este ensayo con una EC_{50} de 0,06 nM y una actividad intrínseca (eficacia) de 95%. Comparativamente, la apomorfina y la dopamina eran agonistas de D_5 en este ensayo con valores de EC_{50} de 0,36 nM y 1,6 nM, respectivamente y actividades intrínsecas (eficacias) de 88% y 100%, respectivamente.

25 **Ejemplo 7: Ensayo Farmacológico in vivo I**

Disecciones de D1/D2

Los agonistas de dopamina pueden tener actividad en los receptores D1, los receptores D2, o ambos. Hemos empleado la respuesta de rotación en ratas con lesiones de 6-OHDA unilaterales para evaluar compuestos por su capacidad de estimular tanto los tipos de receptores como para inducir la rotación

5 [Ungerstedt y Arbuthnott, *Brain Res.* 1970, 24, 485; Setler *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 1978, 50(4), 419; y Ungerstedt *et al.* "Advances in Dopamine Research" (Kohsaka, Ed.), Pergamon Press, Oxford, p. 219 (1982)]. 6-OHDA (6-hidroxidopamina) es una neurotoxina empleada por los neurobiólogos para eliminar selectivamente neuronas dopaminérgicas en el sitio de inyección en el

10 cerebro en animales experimentales. En el modelo de 6-OHDA, las células de dopamina nigroestriales se destruyen en un lado del cerebro (unilateral) inyectando 6-OHDA en el haz prosencefálico medial, situado adelante de la sustancia negra. Los efectos de la lesión unilateral combinados con la administración de los agonistas de dopamina tales como apomorfina inducirán el

15 comportamiento de rotación. Las ratas con un peso de 200–250 g fueron sometidas a lesiones con 6-OHDA unilaterales. Se les permitió a los animales una recuperación de tres semanas como mínimo antes de ser analizadas con respecto a la respuesta de rotación a anfetamina (2,5 mg/kg subcutáneamente) y solo los animales que respondían mediante rotaciones ipsolaterales se emplearon

20 en estudios de discinesia posteriores (ejemplos 8 y 9). La anfetamina aumenta los niveles de dopamina en la sinapsis bloqueando la recaptación y aumentando la liberación de las terminales presinápticas. Este efecto es mayor en el lado no lesionado haciendo que los animales roten en la dirección opuesta en comparación con su respuesta al agonista directo tal como L-DOPA y apomorfina

25 que actúan predominantemente sobre el lado lesionado del cerebro. Para D1/D2, los estudios de disección *in vivo* emplearon apomorfina (0,1 mg/kg por vía subcutánea) antes de su utilización en experimentos y solo se incluyeron los

animales que rotaban repetidamente al menos 350 veces en 90 min. Luego, las ratas se distribuyeron al azar en los tres grupos de tratamiento equilibrando los grupos de acuerdo con la respuesta de rotación de los animales a la apomorfina (0,1 mg/kg por vía subcutánea). Para los estudios de discinesia, los animales no fueron entrenados con apomorfina; en cambio, los mismos se cebaron con L-DOPA (ejemplo 9) o empleados 'drug-naïve' (sin tratamiento previo con el medicamento) (ejemplo 8). Los experimentos consistieron en determinar una dosis eficaz mínima (MED, siglas correspondientes a "minimum effective dose") para inducir la rotación para el compuesto en cuestión. Una vez que se ha determinado una MED, se lleva a cabo un segundo experimento para determinar la MED del compuesto para superar el bloqueo de Nemonapride ($MED_{Nemonapride}$). Nemonapride es un antagonista de D2 que bloquea los receptores de D2, por lo tanto cualquier rotación observada sería dependiente de la actividad en los receptores D1. Finalmente, una vez que la $MED_{Nemonapride}$ es conocida, se lleva a cabo un tercer experimento utilizando la dosis $MED_{Nemonapride}$ y observando el efecto del antagonista de D1, SCH 23390 solo, el antagonista de D2, Nemonapride solo y finalmente, el efecto del tratamiento combinado con SCH 23390 y Nemonapride. Este tercer experimento confirma la actividad del compuesto en ambos receptores ya que cada uno de los antagonistas por sí solo puede inhibir parcialmente la respuesta de rotación inducida por el compuesto de ensayo mientras que el tratamiento de combinación bloquea por completo todas las rotaciones en las ratas [Arnt y Hyttel, *Psychopharmacology*, 1985, 85(3), 346; y Sonsalla *et al.*, *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 1988, 247(1), 180]. Este modelo se validó empleando apomorfina como el compuesto de 'estudio preliminar de eficacia' para agonistas de D1/ D2 mixtos. El compuesto 10 (administrado por vía subcutánea) tenía una relación de D1/D2 mixta de aproximadamente 2 en este modelo en comparación con apomorfina que tenía una relación de

aproximadamente 3. No pudo observarse un componente D1 para los agonistas de D2 según lo ejemplificado mediante pramipexol y rotigotina. Los datos son sintetizados en la Tabla 1.

5 Tabla 1. MED y MED_{Nemonapride} para apomorfina, pramipexol, rotigotina, y compuesto 10 (todos compuestos dosificados SC).

	apomorfina	rotigotina	pramipexol	compuesto 10
MED	0,010 mg/kg	0,030 mg/kg	0,1 mg/kg	0,00065 mg/kg
MED _{Nemonapride}	0,030 mg/kg	0,30 mg/kg*	1,0 mg/kg*	0,0013 mg/kg

*Las rotaciones no pudieron bloquearse mediante la administración de SCH23390.

10 El compuesto 10 tiene el perfil *in vivo* de un agonista de D1/D2 dual de efecto prolongado con un rápido comienzo de la acción (cuando se dosifica bucalmente o s.c.). Por lo tanto, se esperaría que el compuesto 10 podría ser de utilidad para tratar las fluctuaciones de FUNCIONALISMO NORMAL/ACINESIA de la enfermedad de Parkinson. También puede utilizarse como una “medicamento de rescate” para los períodos de ACINESIA (bloqueo motor).

15 **Ejemplo 8: Ensayos Farmacológicos *in vivo* II**

Modelo de discinesia con ratas sin tratamiento previo con 6-OHDA

20 Se emplearon veinte ratas con lesiones de 6-OHDA unilaterales [véase el ejemplo 7 para detalles experimentales] para analizar la inducción de discinesiapor el compuesto 10 (administrado por vía subcutánea; n=7; grupo 1) en comparación con L-DOPA/benserazida (6mg/kg / 15mg/kg subcutáneamente; n=7; grupo 2) y apomorfina (1mg/kg subcutáneamente; n=6; grupo 3). Benserazida es un inhibidor de DOPA descarboxilasa el cual es incapaz de cruzar la barrera hematoencefálica; se emplea para prevenir el metabolismo de L-DOPA a dopamina fuera del cerebro.

Durante los experimentos de discinesia reales, las ratas recibieron una vez al día inyecciones de los compuestos de ensayo por vía subcutánea y se observaron durante 3h luego de la inyección. Cada animal se observó durante 1 minuto cada 20 min. a lo largo del período de 3h con respecto a la presencia de discinesias empleando la Escala de Movimiento Involuntario Anormal (AIMS, siglas correspondientes a "Abnormal Involuntary Movement Scale") según lo descrito previamente (Lundblad *et al.*, *Eur. J Neurosci.*, 15, 120(2002)). Las ratas recibieron el medicamento durante 14 días consecutivos y fueron calificadas en los días 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 y 12. Las mediciones repetidas de dos vías ANOVA revelaron que había un efecto del tratamiento significativo, efecto en el tiempo e interacción de tratamiento por tiempo ($p<0,001$, en todos los casos). Las comparaciones post hoc empleando el método Holm–Sidak indican que los animales tratados con el compuesto **10** presentaban significativamente menos discinesia (resultados de aproximadamente 30) en comparación con los animales tratados con L–DOPA o apomorfina (resultados de aproximadamente 65). No hubo diferencia alguna entre los grupos tratados con L–DOPA y apomorfina. Luego de este experimento, todas las ratas recibieron inyecciones subcutáneas de compuesto **10** desde el día 15–19 a fin de determinar cómo influía el compuesto **10** sobre la severidad de la discinesia observada en los grupos con apomorfina y L–DOPA. Se llevó a cabo la calificación de la discinesia en el día 19 del experimento (correspondiente a 5 días con el compuesto **10**). Los datos mostraron una reversión parcial de las discinesias inducidas por L–DOPA y apomorfina hasta aproximadamente el nivel de discinesias inducidas por el compuesto **10** (las cuales no causaron un aumento en la discinesia en el grupo 1 en comparación con el resultado de aproximadamente 30 observado después de 12 días de tratamiento). Los datos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2.

Inducción de discinesias por el compuesto **10**, L-DOPA, y apomorfina así como la reducción de la discinesias inducidas por L-DOPA o apomorfina mediante tratamiento con el compuesto **10**.

	grupo 1	grupo 2	grupo 3
dosis (una vez al día en los días 1 – 14)	compuesto 10 0,0013 mg/kg SC	L-DOPA / Benserazida 6/15 mg/kg SC	apomorfina 1 mg/kg SC
resultado AIM promedio (días 1 –12)	27	66	61
dosis (una vez al día en los días 15 – 19)	compuesto 10 0,0013 mg/kg SC	compuesto 10 0,0013 mg/kg SC	compuesto 10 0,0013 mg/kg SC
resultado AIM promedio (día 19)	25	18	39

5 **Ejemplo 9: Ensayos Farmacológicos *in vivo* III**

Reversión de discinesias inducidas por L-DOPA en ratas 6-OHDA

Un estudio de discinesia separado evaluó la reversión de las discinesias inducidas por L-DOPA con pramipexol o Compuesto **10**. Concisamente, 18 animales fueron tratados con L-DOPA/Benserazida (6/15mg/kg subcutáneamente) durante 7 días. Los animales se observaron los días 1, 3 y 5 y se calificaron de acuerdo con AIMS. Los resultados del día 5 se utilizaron luego para separar los animales en tres grupos de 6 animales cada uno. El grupo 1 continuó con el tratamiento con L-DOPA diariamente. El grupo 2 se trató con el compuesto **10** (administrado por vía subcutánea). El grupo 3 se trató con pramipexol (0,16 mg/kg subcutáneamente). El tratamiento continuó diariamente durante 10 días y se calificó la discinesia en los días 1, 5, 9 y 10. El análisis de mediciones repetidas de dos vías de varianza indicó que los animales tratados con el compuesto **10** exhibían un número de discinesias significativamente menor que tanto el grupo con pramipexol como el grupo con L-DOPA/Benserazida. El grupo con pramipexol presentó significativamente menos discinesias que el grupo

91

L-DOPA/Benserazida. Por ende, el compuesto **10** tuvo un perfil superior con respecto a pramipexol en términos de la reversión de las discinesias inducidas por L-DOPA. Los datos se presentan en la Tabla 3.

5 Tabla 3. Reducción de discinesias inducidas por L-DOPA mediante tratamiento con el compuesto **10** o Pramipexol.

	grupo 1	grupo 2	grupo 3
dosis (una vez al día en los días 1 – 10)	L-DOPA / Benserazida 6/15 mg/kg SC	compuesto 10 0,0013 mg/kg SC	pramipexol 0,16 mg/kg SC
resultado de AIM promedio (días 1,5,9,10)	75	44	58

Por lo tanto, se espera que las discinesias en la EP moderada a severa en base a la eficacia del tipo L-DOPA y reversión de las discinesias puedan tratarse mediante la administración del compuesto **10**.

Ejemplo 10: Ensayos Farmacológicos *in vivo* IV

Modelo de superioridad

La apomorfina y L-DOPA son capaces de revertir los déficits de motilidad en un modelo de ratón de agotamiento severo de dopamina. Tanto la apomorfina como la L-DOPA estimulan los receptores de dopamina D1 y D2. El pramipexol, un agonista en receptores D2 es ineficaz en este modelo. El compuesto **10** se ha analizado en este modelo y exhibe un perfil similar a la apomorfina y L-DOPA en el sentido de que son capaces de restaurar la locomoción en los ratones. De este modo, el compuesto **10** es 'superior' a otros compuestos, tales como Pramipexol que se dirigen hacia receptores D2 solamente. Bromocriptina es otro ejemplo de un agonista de D2 que no revierte los déficits en este modelo animal.

92

Los experimentos se llevaron a cabo de la siguiente manera: Se emplearon ratones previamente tratados con MPTP (2x15mg/kg subcutáneamente) y que tenían lesiones estables y los ratones tratados con vehículo sirvieron como controles normales. MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) es una neurotoxina que causa síntomas permanentes de enfermedad de Parkinson eliminando ciertas neuronas en la sustancia negra del cerebro. Se emplea para estudiar la enfermedad en monos y ratones. En el día del experimento, los ratones se trataron con AMPT (250mg/kg subcutáneamente) y luego se regresaron a sus jaulas de permanencia durante 1,5 horas, luego de lo cual se colocaron en jaulas individuales en la unidad de motilidad. AMPT (alfa-metil-p-tirosina) es un medicamento que reduce temporariamente la actividad de catecolamina cerebral (en este caso especialmente los niveles de dopamina). Tres horas después de la inyección de AMPT, se intentó el rescate de déficits de locomoción con el compuesto **10** y se registró la actividad durante 1,5 horas adicionales. Los primeros 30 min. de información recolectada después del tratamiento de rescate se “contaminaron” debido al estrés de los animales con el manipuleo y la inyección según lo evidenciado mediante los niveles crecientes en los controles de vehículo; por lo tanto, la información se analizó empleando la última hora de datos registrados. Diversos compuestos (todos dosificados por vía subcutánea) se analizaron para determinar su capacidad de revertir los déficits de motilidad producidos en este modelo. L-DOPA/Benserazida, apomorfina, y el compuesto **10** restauraron la locomoción en los ratones en una forma dependiente de la dosis. En contraste, los agonistas de D2, pramipexol y bromocriptina no lo hicieron. Los datos se presentan en las Tablas **4a-4e**.

Tabla **4a**. L-DOPA/Benserazida revierte la hipomotilidad en el modelo de ratón MPTP/AMPT.

pretratamiento (-1,5h)	vehículo	AMPT	AMPT
------------------------	----------	------	------

		250 mg/kg SC	250 mg/kg SC
tratamiento (0h)	vehículo	vehículo	L-DOPA y benserazida 50/50 mg/kg SC
recuento de actividad (0,5 – 1,5h)	365	44	676

Tabla 4b. Apomorfina revierte la hipomotilidad en el modelo de ratón MPTP/AMPT.

		AMPT 250 mg/kg SC	AMPT 250 mg/kg SC
pretratamiento (-1,5h)	vehículo		
tratamiento (0h)	vehículo	vehículo	apomorfina 1,0 mg/kg SC
recuento de actividad (0,5 – 1,5h)	694	1	912

5 Tabla 4c. El compuesto 10 revierte la hipomotilidad en el modelo de ratón MPTP/AMPT

		AMPT 250 mg/kg SC	AMPT 250 mg/kg SC
pretratamiento (-1,5h)	vehículo		
tratamiento (0h)	vehículo	vehículo	compuesto 10 0,003 mg/kg SC
recuento de actividad (0,5 – 1,5h)	405	12	8
	AMPT 250 mg/kg SC	AMPT 250 mg/kg SC	
pretratamiento (-1,5h)			
tratamiento (0h)	compuesto 10 0,01 mg/kg SC	compuesto 10 0,03 mg/kg SC	
recuento de actividad (0,5 – 1,5h)	228	440	

Tabla 4d. Bromocriptina no revierte la hipomotilidad en el modelo de ratón MPTP/AMPT.

pretratamiento (-1,5h)	vehículo	AMPT 250 mg/kg SC	AMPT 250 mg/kg SC
tratamiento (0h)	vehículo	vehículo	bromocriptina 1 mg/kg SC
recuento de actividad (0,5 – 1,5h)	336	16	25
pretratamiento (-1,5h)	AMPT 250 mg/kg SC	AMPT 250 mg/kg SC	
tratamiento (0h)	bromocriptina 5 mg/kg SC	bromocriptina 10 mg/kg SC	
recuento de actividad (0,5 – 1,5h)	17	36	

Este modelo se utilizó para evaluar si el compuesto **10** exhibe o no la misma superioridad que L-DOPA y apomorfina con respecto a los agonistas de D2. Un experimento de respuesta a la dosis para el compuesto **10** se llevó a cabo y hubo una reversión dependiente de la dosis de los déficits en la hipomotilidad inducidos por el agotamiento severo de dopamina endógena. Un experimento final que compara directamente los efectos de apomorfina, pramipexol y el compuesto **10** en este modelo se llevó a cabo y confirmó que el compuesto **10** era capaz de restaurar la locomoción en ratones MPTP tratados y era superior a Pramipexol en este modelo. Los datos se presentan en la Tabla 4e.

Tabla 4e. Superioridad de apomorfina y el compuesto **10** con respecto a Pramipexol en el modelo MPTP/AMPT de ratón.

pretratamiento (-1,5h)	vehículo	AMPT 250 mg/kg SC	AMPT 250 mg/kg SC
tratamiento (0h)	vehículo	vehículo	apomorfina 1 mg/kg SC
recuento de actividad (0,5 – 1,5h)	509	2	904
pretratamiento (-1,5h)	AMPT 250 mg/kg SC	AMPT 250 mg/kg SC	
tratamiento (0h)	pramipexol 1 mg/kg SC	compuesto 10 0.030 mg/kg SC	
recuento de actividad (0,5 – 1,5h)	176	690	

En base a los datos antes mencionados en las Tablas 4a–4e, y en una incorporación de la invención, se espera que el compuesto 10 pueda ser utilizado para tratar una “EP de moderada a severa” o una población de pacientes con “EP severa”.

5 La inducción inferior de las discinesias por el compuesto 10 con relación a apomorfina y L-DOPA combinada con el estudio de disección de D1/D2 (y los estudios de ratón MPTP/AMPT + Tití común MPTP) respaldan el tratamiento de primera línea con el compuesto 10. Hoy en día, los agonistas de D2 tal como pramipexol son la medicación de primera línea preferida debido a su mejor perfil de “efectos colaterales fluctuantes” (por ej., las discinesias) en comparación con L-DOPA. Nuestra información demuestra que el compuesto 10 es tan eficaz como L-DOPA (y apomorfina) pero que también tiene un mejor perfil de discinesia que L-DOPA y apomorfina. Puesto que L-DOPA es consistentemente más eficaz que los agonistas de D2 tal como pramipexol en todas las etapas de la EP, se cree que el compuesto 10 podría ser un medicamento óptimo para el tratamiento de primera línea en base al perfil de D1/D2 dual combinado *in vivo*, eficacia del mismo nivel que L-DOPA y mejor que el agonista de D2, y con un perfil de discinesia mejor que L-DOPA.

Ejemplo 11: Ensayo Farmacológico *in vivo* V

20 Efectos Anti-Parkinsonianos en titíes comunes tratados con MPTP

Se llevaron a cabo experimentos utilizando 6 titíes comunes tratados con MPTP (2,0mg/kg por día durante 5 días consecutivos disueltos en solución salina al 0,9% estéril). Todos los animales habían sido previamente tratados con L-DOPA (12,5mg/kg p.o., más carbidopa 12,5mg/kg p.o.) administrada diariamente durante 30 días a fin de inducir discinesia. Con anterioridad al estudio, todos los sujetos exhibieron déficits motores estables incluyendo una marcada reducción de la actividad locomotora basal, coordinación deficiente del movimiento, postura

anormal y/o rígida, actitud de alerta reducida y movimientos de control de la cabeza. La domperidona se administró 60 min. antes que cualquiera de los compuestos de ensayo. La domperidona es un medicamento antidopaminérgico que suprime las náuseas y el vómito. Se evaluó la actividad locomotora utilizando jaulas de ensayo conformadas por 8 interruptores fotoeléctricos compuestos por 8 haces infrarrojos los cuales están estratégicamente colocados en la jaula y se registra la interrupción de un rayo como un recuento. El número total de recuentos de haces por segmento de tiempo se grafica luego como transcurso del tiempo o se exhibe como área bajo la curva (AUC, según sus siglas en inglés) para la actividad total. La evaluación de la incapacidad motora se llevó a cabo por un observador entrenado, que desconocía el tratamiento.

L-DOPA (12,5mg/kg, p.o.) aumentó la actividad locomotora y revirtió la incapacidad motora según lo descrito previamente (Smith *et al.*, *Mov. Disord.* 2002, 17(5), 887). La dosis escogida para esta prueba se sitúa en la parte superior de la curva de respuesta a la dosis para este medicamento. El compuesto **10** (administrado por vía subcutánea (0,001 o 0,01 mg/kg SC) produjo un aumento relacionado con la dosis en la actividad locomotora y reversión de la incapacidad motora tendiente a producirse en una respuesta mayor que para L-DOPA (12,5 mg/kg, p.o.). El compuesto **10** produjo una reversión prolongada de la incapacidad motora en comparación con L-DOPA y fue tan eficaz como L-DOPA. Estos datos se presentan en la Tabla 5.

97

Tabla 5. Resultados de Incapacidad media de tities MPTP cuando se tratan con L-DOPA o con el compuesto 10.

	grupo 1	grupo 2	grupo 3	grupo 4
tratamiento	vehículo	L-DOPA 12,5 mg/kg PO	compuesto 10 0,001 mg/kg SC	compuesto 10 0,01 mg/kg SC
resultado de incapacidad (60 min)	13,0	10,0	14,3	10,0
resultado de incapacidad (120 min)	11,0	2,0	2,3	2,2
resultado de incapacidad (180 min)	11,0	1,8	2,5	2,0
resultado de incapacidad (240 min)	12,7	3,2	3,0	2,2
resultado de incapacidad (300 min)	12,2	5,0	2,5	2,7
resultado de incapacidad (360 min)	13,0	9,7	6,5	2,3
resultado de incapacidad (420 min)	13,3	11,0	8,5	2,7

5

Ejemplo 12: Ensayo Farmacológico *in vivo* VI

Reversión de hipomotilidad inducida por reserpina mediante administración bucal del compuesto 10

10

Se trataron ratas con un peso aproximado de 200 g con reserpina (5 mg/kg subcutáneamente como una solución en solutol acuoso al 20% para la cual se ajustó el pH a 4 con ácido metansulfónico). La administración de reserpina a ratas causa el agotamiento de las terminaciones nerviosas presinápticas de dopamina y, por ende, las ratas tratadas con reserpina son temporalmente 'parkinsonianas' e incapaces de moverse, a menos que se traten con un agonista de dopamina o

L-DOPA. Se trató un grupo separado de cuatro animales por vía subcutánea con el vehículo empleado para reserpina (grupo 1). Después de 23–24 horas, los 24 animales tratados con reserpina se dividieron en grupos 2–6 con cuatro animales en cada uno. Éstos se trataron según lo sintetizado más adelante, antes de ponerlos en cajas de actividad equipadas con fotosensores y se registró su actividad locomotora durante el transcurso de 3 horas. Grupo 1: tratado con 20% de etanol en cloruro de sodio acuoso al 0,7% subcutáneamente. Grupo 2: tratado con apomorfina (1 mg/kg administrada subcutáneamente como una solución acuosa con pH = 4. Se habían agregado 0,02% de ácido ascórbico para prevenir la descomposición de apomorfina). Grupo 3: tratado con el compuesto **10** (administrado subcutáneamente como solución en 20% de etanol en 0,7% de cloruro de sodio acuoso). Los grupos 4–6: tratados con dosis crecientes de compuesto **10** (administrado bucalmente en la encía superior derecha como una solución en 20% etanol en cloruro de sodio acuoso al 0,7%). Los datos mostraron que la apomorfina (1 mg/kg subcutáneamente; control positivo) y el compuesto **10** (administrado subcutáneamente) revirtió la hipomotilidad inducida por reserpina. El compuesto **10** (administrado bucalmente) revirtió la hipomotilidad. Los datos se sintetizan en la Tabla 6.

Tabla 6. Efecto de apomorfina (dosificada subcutáneamente) y el compuesto 10 (dosificado bucalmente) en el modelo Ungerstedt.

	grupo 1	grupo 2	grupo 3
tratamiento (23–24 h con anterioridad a la medición de la actividad)	vehículo	reserpina 5 mg/kg SC	reserpina 5 mg/kg SC
tratamiento (0h con anterioridad a la medición de actividad)	vehículo	apomorfina 1 mg/kg SC	compuesto 10 0,01 mg/kg SC
recuento de actividad	486	440	308
	grupo 4	grupo 5	grupo 6
tratamiento (23–24 h con anterioridad a la medición de actividad)	reserpina 5 mg/kg SC	reserpina 5 mg/kg SC	reserpina 5 mg/kg SC
tratamiento (0h con anterioridad a la medición de actividad)	vehículo bucalmente	compuesto 10 0,05 mg/kg bucalmente	compuesto 10 0,10 mg/kg bucalmente
recuento de actividad	17	378	533

5 **Ejemplo 13: Ensayo Farmacológico *in vivo* VII**

Inducción de respuesta de rotación en ratas tratadas con 6-OHDA mediante administración bucal de compuesto 10

Hemos utilizado ratas con lesiones de 6-OHDA unilaterales para evaluar el compuesto 10 para determinar su capacidad para inducir la rotación después de la administración bucal [para detalles sobre el modelo, véase la descripción del ejemplo 7]. Se trató un grupo de ocho animales con apomorfina (control positivo; 0,1 mg/kg administrado subcutáneamente como una solución acuosa con pH = 4. Se habían agregado 0,02% de ácido ascórbico para evitar la descomposición de apomorfina). Otros dos grupos de ocho animales se trataron con dos dosis diferentes de compuesto 10 (administrado bucalmente en la encía superior derecha como una solución en 20% de etanol en cloruro de sodio acuoso al 0,7%). La apomorfina indujo rotaciones después de la administración subcutánea.

La administración bucal del compuesto **10** también indujo el comportamiento de movimiento en círculos. Los datos se sintetizan en la Tabla 7.

Tabla 7. Efecto de apomorfina (dosificada subcutáneamente) y compuesto **10** (dosificado bucalmente) en el modelo Ungerstedt.

	apomorfina	compuesto 10	compuesto 10
dosis	0,1 mg/kg SC	0,01 mg/kg bucalmente	0,1 mg/kg bucalmente
cantidad media de rotaciones en el lapso de 3h	1123	910	1203

Ejemplo 14: Ensayo Farmacológico in vivo VIII

Estudio farmacocinético intravenoso y bucal en el cerdo “Minipig”

El objetivo de este estudio consistió en determinar las concentraciones en plasma del compuesto **10** en el cerdo “minipig” seguido por la dosificación con el compuesto **10** (por administración intravenosa a 0,0025 mg/kg o por administración bucal a 0,010 mg/kg y 0,040 mg/kg).

DISEÑO DEL ESTUDIO

Artículos de ensayo y control

El artículo de ensayo era el compuesto **10**. Los vehículos para el artículo de ensayo eran solución salina estéril (0,9% de NaCl) (administración intravenosa) suministrada por Baxter, Norfolk o ácido ascórbico reconstituido en agua para inyección (administración bucal) suministrado por VWR International, Leicestershire. Las formulaciones se prepararon en el día de la dosificación.

Sistema de ensayo y niveles de dosis

Tres cerdos minipig machos de la raza Göttingen ApS fueron suministrados por Ellegaard Göttingen, Dalmose, Dinamarca. Al inicio de la dosificación, los animales tenían aproximadamente 15 a 17 semanas de edad. Cada animal recibió

una dosis en tres ocasiones separadas de acuerdo con el siguiente diseño de estudio:

Grupo número	Descripción del grupo	Nivel de dosis (µg/kg)	Volumen de dosis	Ocasión (día de estudio)	Ruta	Número de animales macho
1	Bajo	2.5	0.5 mL/kg	1	Intravenosa (bolo)	1-3
1	Bajo	10	10 µL/kg	3	Bucal	1-3
1	Alto	40	10 µL/kg	5	Bucal	1-3

5 Los animales fueron privados de alimento durante la noche y anestesiados con isoflurano en oxígeno (administrado por máscara facial), con anterioridad a cada ocasión de dosificación.

Día 1 – Administración intravenosa

10 Las administraciones intravenosas se llevaron a cabo mediante lenta inyección manual por medio de un catéter temporal colocado en la vena de la oreja mientras se encontraban bajo los efectos de la anestesia; se dejó que los animales se recuperaran de la anestesia inmediatamente después de la dosificación. Mientras se encontraban bajo los efectos de la anestesia, se insertó un catéter en la vena yugular y se sujetó en su lugar con el propósito de extraer

15 muestras de sangre. El catéter se llenó con heparina (250 iu/mL en cloruro de sodio al 0,9%). La porción externa del catéter se enrutó desde el cuello ventral hasta el dorso del cerdo “minipig” y se protegió con vendajes. El extremo distal del catéter se tapó y se colocó en una envoltura resellable dentro del vendaje. El catéter yugular se retuvo en su sitio y se lavó con solución salina heparinizada

20 cada 24 horas.

Días 3 y 5 – Administraciones bucales

Las administraciones bucales se llevaron a cabo aplicando la formulación de ensayo a la membrana bucal durante 5 minutos mientras que el animal estaba anestesiado. Cualquier formulación residual remanente en la boca después de la

aplicación de 5 minutos se dejó en la boca. Se dejó que los animales recuperaran de la anestesia inmediatamente después de la dosificación.

Concentraciones en Plasma

Se extrajeron muestras de sangre de todos los animales en el Día 1 luego de la administración intravenosa (bolo), todos los animales en el Día 3 luego de la administración bucal de una dosis baja y todos los animales en el Día 5 luego de la administración bucal de una dosis elevada para análisis farmacocinético. Las muestras (1,0 mL) se extrajeron de la vena yugular (por medio del catéter) en tubos que contenían anticoagulante EDTA. Con anterioridad a la adición de la muestra de sangre, se agregaron a cada recipiente 100 microL de un estabilizante (2% de beta-mercaptoetanol que contenía 20 mg/mL de ácido ascórbico). El estabilizante se preparó fresco en cada día de la toma de la muestra.

Las muestras se extrajeron de la siguiente manera:

- Día 1: 5, 10, 15, 30 y 45 minutos y 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 16 horas post-dosis
- Día 3: pre-dosis y a 5, 10, 15, 30 y 45 minutos y 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 24 horas post-dosis
- Día 5: pre-dosis y a 5, 10, 15, 30 y 45 minutos y 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 24 horas post-dosis

Los tiempos del muestreo de sangre se respetaron en términos generales. La mayor desviación de los puntos en el tiempo programados fue de un minuto más tarde en el punto en el tiempo de 5 minutos en el Día 3. Las muestras de sangre se centrifugaron en la hora siguiente a la toma de las muestras y el plasma resultante se congeló antes del análisis.

Procedimiento de Preparación de Muestras

Paso	Procedimiento
1	Descongelar las muestras congeladas de control de calidad, matriz de control y matriz estudiar las muestras y patrones de calibración a temperatura ambiente.
2	Mezclado con vórtice de las muestras (aprox. 10 segundos).
3	Centrifugar (aprox. 10 minutos, aprox. 3500 rpm, temperatura ambiente) en la centrífuga de mesa o fuerza "g" correspondiente en una microcentrífuga.
4	Distribuir en alícuotas patrones de calibración, QCs, estudiar las muestras y testigos (100 µL)* en una placa de 96 pocillos profundos de 2 mL.
5	Regresar la porción no utilizada de muestras al congelador.
6	Agregar solución patrón interna (500 µL, solución IS C) utilizando una pipeta de repetición, a todos los pocillos excepto los testigos, los cuales reciben 500 µL de formiato de amonio 100 mM (ac.) + ácido fórmico al 1%.
7	Tapar la placa y mezclar suavemente en una mezcladora de placas (aprox. 5 minutos).
8	Centrifugar la placa en una centrífuga de mesa (aprox. 3500 rpm, 10 minutos, temperatura ambiente).
9	Cebat la placa SPE (Oasis HLB 10 mg) con metanol (500 µL por pocillo). Utilizar una presión mínima o gravedad y no dejar secar.
10	Cebat la placa con agua (500 µL por pocillo) utilizando presión mínima.
11	Transferir las muestras (aproximadamente 500 µL) a la placa utilizando una pipeta de 8 canales automática.
12	Pasar a través de la placa utilizando presión mínima.
13	Lavar la placa con agua: metanol (90:10 v/v) (500 µL) utilizando presión mínima y luego aumentar la presión al máximo durante un minuto.
14	Eluir lentamente la muestra en una placa de 96 pocillos profunda de 1,2 mL con formiato de amonio 20 mM (ac): acetonitrilo: ácido fórmico (50:50:2 v/v/v) (250 µL) utilizando presión mínima y luego aumentar la presión para secar el material de empaque completamente.
15	Pulsar girar la placa que contiene el eluido a 1000 rpm en una centrífuga de mesa (colocar en la centrífuga, girar hasta 1000 rpm y luego parar).
16	Evaporar la composición de acetonitrilo del eluido bajo una corriente de nitrógeno (nominal 30°C) durante un mínimo de 30

	minutos y hasta que quede una mitad estimada del volumen original
17	Agregar 100 μ L de (formiato de amonio 20 mM (ac) + ácido fórmico al 0,5%): acetonitrilo (90:10 v/v) que contenía 4 mg/mL de ácido ascórbico a cada pocillo.
18	Tapar la placa y mezclar con vórtice (aprox. 2 minutos).
19	Centrifugar la placa en una centrifuga de mesa) (aprox. 3500 rpm, 10 minutos, temperatura ambiente nominal).
20	Presentar para análisis.

Métodos Analíticos

Las concentraciones en plasma del compuesto **10** se determinaron después de la extracción de la fase sólida de las muestras de plasma, seguidas por cromatografía líquida de alto rendimiento con detección espectrométrica de masa en tándem (LC-MS/MS) utilizando un volumen de muestra de aproximadamente 100 microL.

Solución de patrón interno, que contenía el patrón interno del compuesto **10** se agregó a las muestras de plasma descongeladas (alícuota de 100 microL). La placa de SPE (Oasis HLB, 10 mg) se acondicionó con metanol (500 microL) seguido por agua (500 microL). La muestra (alícuota de aprox. 500 microL) se transfirió a la placa SPE preacondicionada. Luego, la muestra se hizo pasar a través del cartucho, el cual luego se lavó con agua: metanol (90: 10 v/v, 0,5 mL). A continuación, se eluyó la muestra en una placa de recolección de polipropileno de 96 pocillos nueva con formiato de amonio 20 mM (ac): acetonitrilo: ácido fórmico (50: 50: 2 v/v/v, 250 microL). Se evaporó luego el componente orgánico de las muestras eluidas bajo una corriente suave de nitrógeno hasta que quedaron aproximadamente 50% del volumen original. Una alícuota (100 microL) de una solución que contenía formiato de amonio 20 mM (ac) y ácido fórmico al 0,5%: acetonitrilo (90: 10 v/v) junto con 4 mg/mL de ácido ascórbico se agregó al componente acuoso remanente de la muestra en cada pocillo, se mezcló con vórtice, se centrifugó (3500 rpm, 10 minutos, temperatura ambiente) con anterioridad a su presentación para análisis UHPLC-MS/MS.

Se determinaron las concentraciones de compuesto **10** en patrones de calibración, muestras de control de calidad (CC) y las muestras de estudio empleando regresión lineal por mínimos cuadrados con una ponderación 1/x para el compuesto **10**. Las concentraciones plasmáticas del compuesto **10** se determinaron después de la extracción en fase sólida de las muestras

5 **Procedimiento Analítico:** Cromatografía líquida – espectrometría de masas en tándem (LC–MS/MS) *API 5000*: Las soluciones de extracto final se presentaron para análisis de LC–MS/MS bajo las siguientes condiciones.

10	Columna analítica #	columna Waters BEH UPLC Fenil de 100 x 2.1 mm, tamaño de partícula 1,7 microm, número de parte 186002885
	En filtro de línea (Acquity)	Proveedor: Waters Parte n/o 700002775
15	Temperatura del horno de la columna #	50°C nominales
	Temperatura del automuestreador	4°C nominales
	Fase móvil A#	formiato de amonio 20 mM _(ac) + ácido fórmico al 0,5%
	Fase móvil B#	Acetonitrilo
20	Índice de flujo #	0,5 mL/min
	Configuraciones de gradiente:	Ver la tabla a continuación

25

	Tiempos de válvulas interruptoras	0 – 1,2 min. – A desecho 1,2 – 6 min. – A MS 6 – 8 min. – A desecho
5	Solvente de bomba esclava	(formiato de amonio (ac.) 20 mM + ácido fórmico al 0,5%): acetonitrilo (50:50 v/v)
	índice de flujo de bomba esclava	0,5 mL/min
	Solvente de lavado 1#	(formiato de amonio (ac) 20 mM + ácido fórmico al 0,5%):
10	Lavado débil (Acquity)	acetonitrilo (90:10 v/v)
	Solvente de lavado 2#	Agua: metanol: TFA (50:50:0.1 v/v/v)
	Lavado fuerte (Acquity)	
	Modo de Inyección (Acquity)	bucle parcial con sobrecarga con aguja
	Condiciones de LC	
15	Volumen de bucle de inyección (Acquity)	50 microL
	Colocación de aguja	2,0 mm desde el fondo
	Volumen de inyección (Recomendado)	50 microL
	Waters acquity	
	Volumen de lavado débil (µL)	3000 (Rango de 200 a 5000)
20	Volumen de lavado fuerte (µL)	3000 (Rango de 0 a 5000)
	Parámetros de espectrómetro de masas API 5000	
	Modo de operación#	Turbo IonSpray (Ion positivo) (MS/MS)
	Configuración de gas de colisión (CAD)	6 [Donde una configuración de 12 es aproximadamente igual a $4,8 \times 10^{-5}$ Torr para un instrumento API 4000]
25	Configuración de gas de cortina (CUR)	136 kPa (20 psi)
	Gas fuente de iones 1 (GS1)	340 kPa (50 psi)
	Gas fuente de iones 2 (GS2)	476 kPa (70 psi)
	Voltaje de IonSpray (IS)	5500 V
30	Temperatura (TEM)	650°C
	Resolución Q1	Unidad
	Resolución Q3	Baja

Estado de calefactor de interfase

Encendido

Tiempo de análisis

6 minutos en dos períodos:

Período uno:

3,5 minutos

Período dos:

2,5 minutos

Un cromatograma representativo generado utilizando el procedimiento antes descrito y adquirido durante la determinación del compuesto 10 en plasma de cerdo “minipig” se presenta en la Figura 3. Como la cuantificación del compuesto 10 estaba basada en relaciones de altura pico, las integraciones en algunos de los cromatogramas incluyen ruido adicional y picos de interferencia para asegurar que se mide la altura pico correcta.

Concentraciones de plasma del compuesto 10 luego de administración intravenosa

Concentraciones de plasma para el compuesto 10 luego de una única administración intravenosa de bolo del compuesto 10 a 0,0025 mg/kg. Los datos se sintetizan en la Tabla 8.

Tabla 8. Concentraciones de plasma de compuesto 10 en cerdos “minipig” luego de administración intravenosa de compuesto 10 (0,0025 mg/kg)

Animal	Día 1 Hora 0,08	Día 1 Hora 0,17	Día 1 Hora 0,25	Día 1 Hora 0,5	Día 1 Hora 0,75	Día 1 Hora 1	Día 1 Hora 2
1	1920	1260	828	536	667	451	198
2	1210	834	740	562	534	379	196
3	1720	976	1170	922	656	432	352
Media (pg/ml)	1620	1020	913	673	619	421	249
SD (n-1)	366	217	227	216	73,8	37,3	89,5

Animal	Día 1 Hora 4	Día 1 Hora 6	Día 1 Hora 8	Día 1 Hora 12	Día 1 Hora 16
1	74,8	47,6	24,5	17,0	8,58
2	76,3	56,2	33,9	29,9	9,25
3	115	75,6	40,7	20,9	10,1
Media (pg/ml)	88,7	59,8	33,0	22,6	9,31
SD (n-1)	22,8	14,3	8,13	6,62	0,762

Luego de la administración de bolo intravenosa única de compuesto **10** a 0,0025 mg/kg a cerdos “minipig” machos, se observaron las concentraciones plasmáticas máximas de compuesto **10** a 5 minutos post-dosis, es decir, en el momento del primer muestreo de sangre post administración intravenosa. Las concentraciones plasmáticas de compuesto **10** parecían declinar en forma generalmente bifásica con una vida media de eliminación terminal aparente ($t_{1/2}$) que oscilaba entre 3,4 y 4,3 horas, ocurriendo el inicio de la fase terminal aparente a 4 horas post dosis.

Durante el período de muestreo de 16 horas, las concentraciones plasmáticas fueron cuantificables (es decir, por encima de la LLOQ de 10 pg/mL) hasta 12 horas post-dosis en 2 animales, con concentraciones estimadas a 16 horas post dosis ya que los niveles estaban por encima del 20% de la LLOQ. En un animal (animal 3), las concentraciones plasmáticas eran superiores a la LLOQ a lo largo de todo el período de 16 horas.

Concentraciones plasmáticas de compuesto 10 luego de administración bucal

Concentraciones plasmáticas de compuesto **10** en cerdos “minipig” luego de administración bucal (0,010 mg/kg). Los datos se sintetizan en la Tabla 9.

Tabla 9. Concentraciones plasmáticas de compuesto 10 en cerdos “minipig” luego de administración bucal de compuesto 10 (0,010 mg/kg)

Animal	Día 3 Hora 0,08	Día 3 Hora 0,17	Día 3 Hora 0,25	Día 3 Hora 0,5	Día 3 Hora 0,75	Día 3 Hora 1	Día 3 Hora 2
1	379	105	185	758	1100	791	501
2	55,2	221	622	556	964	817	372
3	16,1	117	134	943	1070	1000	589
Media (pg/ml)	150	148	314	752	1040	869	487
SD (n-1)	199	63,8	268	194	71,5	114	109

Animal	Día 1 Hora 4	Día 1 Hora 6	Día 1 Hora 8	Día 1 Hora 12	Día 1 Hora 16	Día 1 Hora 24
1	98,3	84,5	46,7	26,8	6,91	<2,00
2	91,7	26,5	26,1	23,4	NR	4,94
3	206	75,8	55,4	157	NS	26,1
Media (pg/ml)	132	62,3	42,7	69,1	6,91	15,5
SD (n-1)	64,2	31,3	15,0	76,2		

NR: No se informó resultado alguno
NS: Ninguna Muestra

Concentraciones en plasma de compuesto 10 en cerdos “minipig” luego de administración bucal (0,040 mg/kg). Los datos se sintetizan en la Tabla 10.

Tabla 10. Concentraciones plasmáticas de compuesto 10 en cerdos “minipig” luego de administración bucal de compuesto 10 (0,040 mg/kg).

Animal	Día 5 Hora 0,08	Día 5 Hora 0,17	Día 5 Hora 0,25	Día 5 Hora 0,5	Día 5 Hora 0,75	Día 5 Hora 1	Día 5 Hora 2
1	695	1930	3330	8230	10700	10800	6340
2	427	1820	3890	5310	10500	9580	3880
3	2750	6060	9140	7880	15900	11900	8680
Media (pg/ml)	1290	3270	5450	7140	12400	10760	6300
SD (n-1)	1270	2420	3210	1590	3060	1160	2400

Animal	Día 1 Hora 4	Día 1 Hora 6	Día 1 Hora 8	Día 1 Hora 12	Día 1 Hora 16	Día 1 Hora 24
1	2560	781	445	272	142	44.3
2	746	278	212	139	58.4	78.9
3	2490	1730	910	1400	677	233
Media (pg/ml)	1930	930	522	604	292	119
SD (n-1)	1030	737	355	693	336	100

Luego de la administración bucal única de compuesto 10 a 0,010 mg/kg y 0,040 mg/kg al cerdo “minipig” macho, el compuesto 10 se absorbió rápidamente, siendo el compuesto 10 cuantificable en plasma a 5 minutos post dosis. Las concentraciones plasmáticas máximas se observaron a aproximadamente 0,75 horas post dosis, con la excepción del animal 1 al nivel de dosis de 0,040 mg/kg con un tmax retrasado de 1 hora post dosis. Después de lograr la Cmax, las

concentraciones plasmáticas de compuesto **10** parecían declinar en forma bifásica, con vidas medias terminales aparentes de 5,1 y 5,6 horas a los niveles de dosis de 0,010 mg/kg y 0,040 mg/kg, respectivamente.

Durante el período de muestreo de 24 horas, los niveles en plasma de compuesto **10** permanecieron por encima de la LLOQ, excepto 2 animales luego de la dosis de 0,010 mg/kg donde las concentraciones plasmáticas se calcularon (ya que los niveles estaban por encima del 20% de la LLOQ; 16 horas post dosis para 1M; 24 horas post dosis para 2M), o no pudieron cuantificarse (siendo < 20% de LLOQ; 24 h post dosis para 1M).

Proporcionalidad de la dosis

El aumento en cantidad de veces en la exposición sistémica al compuesto **10** luego de aumentos en la dosis de 0,010 mg/kg y 0,040 mg/kg de compuesto **10** se presentan a continuación.

Dosis	10 µg/kg Machos	40 µg/kg Machos
Incremento de la dosis	NA	4.0
Incremento en AUC _{0-∞}	NA	12.1
Incremento en AUC _{0-∞}	NA	18.9
Incremento en C _{max}	NA	11.9

NA = No Aplicable

La exposición sistémica al compuesto **10** aumentó en forma más que proporcional con respecto al rango de dosis de 0,010 mg/kg y 0,040 mg/kg con aumentos del rango de dosis de AUC_{0-∞} y C_{max} de 12 veces con respecto al aumento de 4 veces en la dosis. La biodisponibilidad de compuesto **10** luego de la administración bucal fue dependiente de la dosis, oscilando entre 30 y 42% a 0,010 mg/kg, aumentando hasta 73 hasta 136% a 0,040 mg/kg. La AUC_{0-∞} y

Cmax normalizada por la dosis para el compuesto **10** se presentan gráficamente en las Figuras 3 y 4, respectivamente.

Conclusión

5 Luego de la administración intravenosa por bolo de 0,025 mg/kg de compuesto **10** a cerdos “minipig” machos, las concentraciones plasmáticas de compuesto **10** parecieron declinar en forma bifásica con vida media de eliminación terminal aparente individual que oscila entre 3,4 y 4,3 horas.

10 La absorción de compuesto **10** fue rápida luego de administración bucal única de compuesto **10**, observándose concentraciones plasmáticas máximas a 0,75 hasta 1 horas post dosis. Las concentraciones plasmáticas de compuesto **10** parecían disminuir en forma bifásica y la vida media de eliminación terminal aparente era independiente de la dosis, con valores que oscilaban entre 3,1 y 5,6 horas en animales individuales.

15 Luego de la administración bucal, la exposición sistémica al compuesto **10** parecía aumentar en forma más que proporcional con un aumento de 12 veces tanto en AUC0–∞ como en Cmax con respecto al rango de la dosis de 0,010 a 0,040 mg/kg. Debido a la no linealidad en la exposición, la biodisponibilidad de compuesto **10** fue dependiente de la dosis con valores medios de 31 a 35% a 20 0,010 mg/kg aumentando a 105 hasta 122% a 0,040 mg/kg.

Ejemplo 15: Ensayo Farmacológico *in vivo* IX

25 Inducción de comportamiento de movimiento en círculos en un modelo de rata de enfermedad de Parkinson mediante administración intranasal de compuesto **10**.

 Los animales se generaron según lo descrito en el ejemplo 7. Cuatro grupos de animales recibieron dosis diversas de compuesto **10** (grupo 1, 1

microg/kg; grupo 2, 10 microg/kg; grupo 3, 25 microg/kg; grupo 4, 50 microg/kg). En todos los casos, el compuesto **10** se administró en uno de los orificios nasales en un volumen de 20 microL de una solución de la concentración apropiada en 20% de etanol en cloruro de sodio acuoso al 0,7% que contenía ácido ascórbico al 0,02%. La solución del medicamento se aplicó a uno de los orificios nasales y la nariz se masajeó suavemente para asegurar la distribución de la solución administrada sobre la mucosa nasal. Se registró el grado de comportamiento de rotación de los animales durante las siguientes 3 horas. Los datos se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. Respuesta de rotación de ratas con 6-OHDA unilateralmente lesionadas durante 3 horas luego de administración intranasal de compuesto **10**.

	grupo 1	grupo 2	grupo 3	grupo 4
número promedio de rotaciones (0 – 3h)	401	691	1286	2122

Ejemplo 16: Ensayo Farmacológico *in vivo* X

Inducción de respuesta de rotación en ratas con 6-OHDA mediante administración transdérmica de compuesto **10**

Hemos utilizado ratas con lesiones de 6-OHDA unilaterales para evaluar el compuesto **10** para determinar su capacidad de inducir la rotación después de la administración transdérmica [para detalles sobre el modelo, véase la descripción del ejemplo 7]. Se trataron tres grupos de seis animales con diferentes dosis de compuesto **10** administrado transdérmicamente. El compuesto **10** (24 mg) se suspendió en una mezcla de ácido ascórbico al 0,02% y etanol al 20% en solución salina (9 mL); la suspensión resultante se diluyó con sulfóxido de dimetilo (0,45 mL). Se aplicó la cantidad apropiada de esta formulación a las orejas de los

animales. Las orejas se frotaron suavemente antes de la evaluación de la respuesta de rotación de los animales en un lapso de tiempo de 3h. La administración transdérmica de compuesto **10** indujo el comportamiento de movimientos circulares en los tres grupos. Los datos se sintetizan en la Tabla **12**.

5 Tabla **12**. Efecto del compuesto **10** (dosificado transdérmicamente) en el modelo Ungerstedt.

	grupo 1	grupo 2	grupo 3
dosis	0,127 mg/kg compuesto 10 transdérmicamente	0,254 mg/kg compuesto 10 transdérmicamente	0,381 mg/kg compuesto 10 transdérmicamente
número promedio de rotaciones en el transcurso de 3h	482	837	1448

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para la administración a través de la mucosa oral, la mucosa nasal o a través de la piel que comprende (4aR,10aR)-1-
5 *n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
2. Uso de una composición farmacéutica para la administración a través de la mucosa oral, la mucosa nasal o a través de la piel que comprende (4aR,10aR)-
10 1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para la administración a través de la mucosa oral que comprende (4aR,10aR)-1-*n*-
15 propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 2 para la administración a través de la mucosa oral que comprende (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-
20 octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 donde la administración a través de la mucosa oral se produce a través de la ruta bucal
25 oral, la ruta sublingual o a través de los labios.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 o 5, donde dicha composición comprende además un potenciador de la penetración.

117

7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3, 5 y 6, donde dicha composición es una tableta, una pastilla para chupar, goma de mascar o lápiz de labios.

5 8. Una composición farmacéutica para la administración intranasal que comprende (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 9. El uso de una composición farmacéutica para la administración intranasal que comprende (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 la cual comprende además un potenciador de la penetración.

15 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 o 10 la cual comprende además uno o más adhesivos, lubricantes, agentes suavizantes, desintegrantes o mezclas de los mismos.

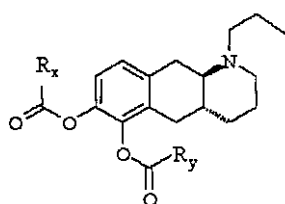
20 12. Una composición farmacéutica para la administración transdérmica que comprende (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 13. El uso de una composición farmacéutica para la administración transdérmica que comprende (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

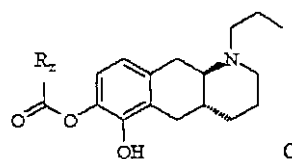
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 caracterizada además como un parche, una presentación farmacéutica semisólida, un gel, loción o crema.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 o 14, la cual comprende además un potenciador de la penetración, uno o más adhesivos, aglutinantes, lubricantes, agentes suavizantes, desintegrantes o una mezcla de los mismos.

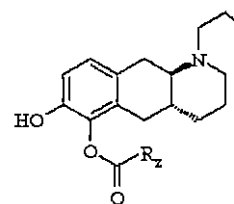
16. Una composición farmacéutica para la administración a través de la mucosa oral, la mucosa nasal o a través de la piel que comprende un compuesto seleccionado entre la Fórmula 1a, 1b o 1c:



Fórmula 1a



Fórmula 1b



Fórmula 1c ;

donde cada R_x , R_y , y R_z es independientemente alcanoílo C_{1-6} , cicloalquilalquilo, fenilacetilo o benzoílo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

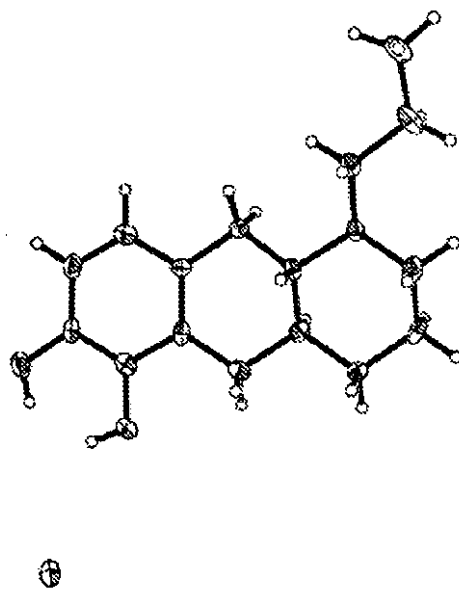
p. de: H. LUNDBECK A/S

RESUMEN

Se describen composiciones farmacéuticas y métodos para la administración de (4aR,10aR)-1-*n*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y

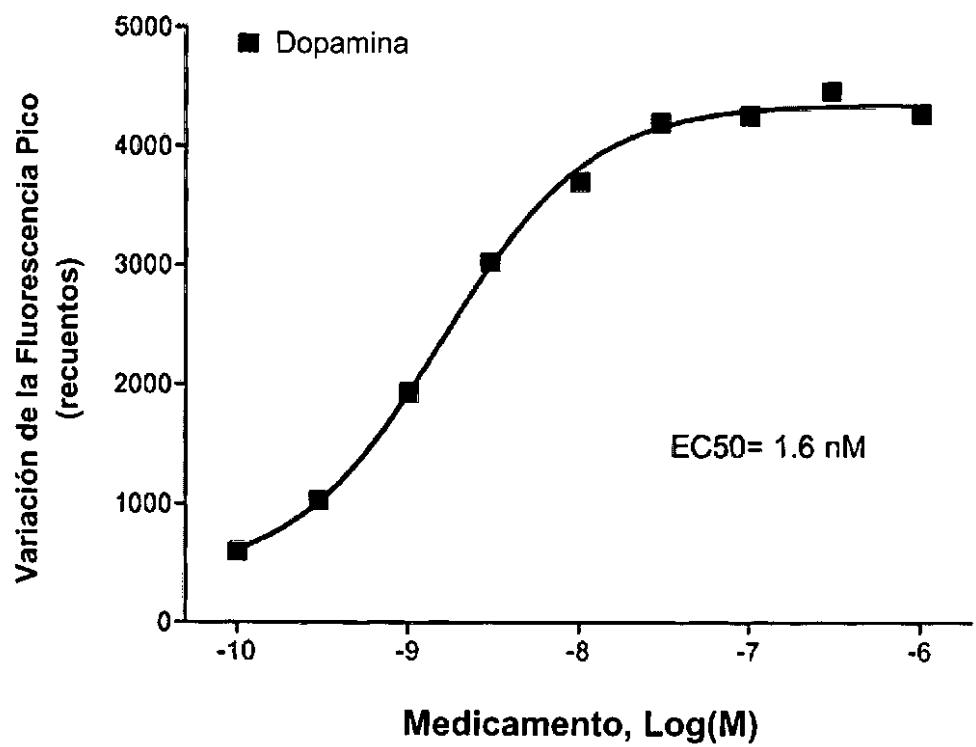
5 compuestos relacionados para el tratamiento de trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas.

1 / 5



Estructura cristalina del compuesto *ent*-10. La configuración absoluta se determinó mediante la dispersión anómala del átomo de bromo 'pesado'.

Fig. 1

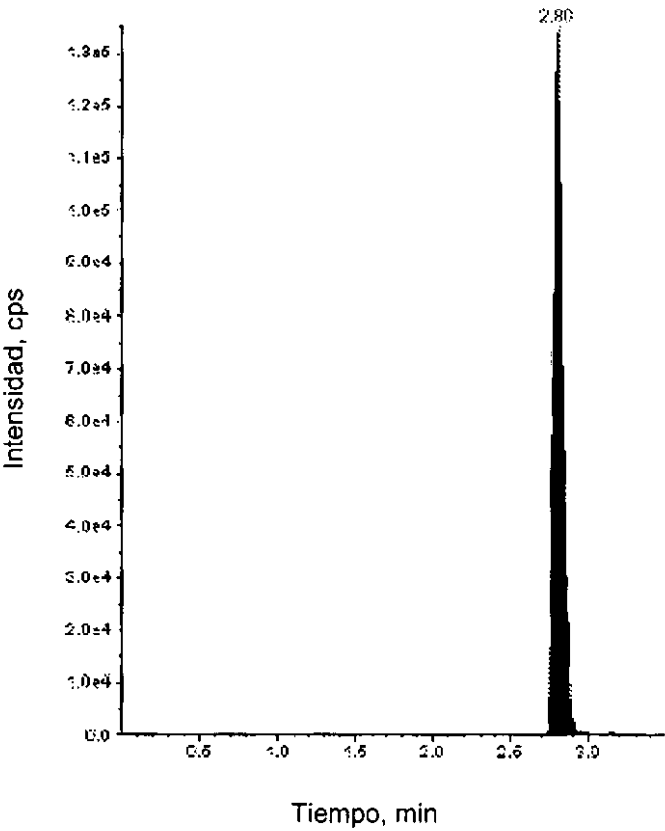


Curva de respuesta a la dosis para dopamina

Fig. 2

122

3 / 5



Cromatograma Representativo: Muestra del Animal 2, Día 5

Fig. 3

123

4 / 5

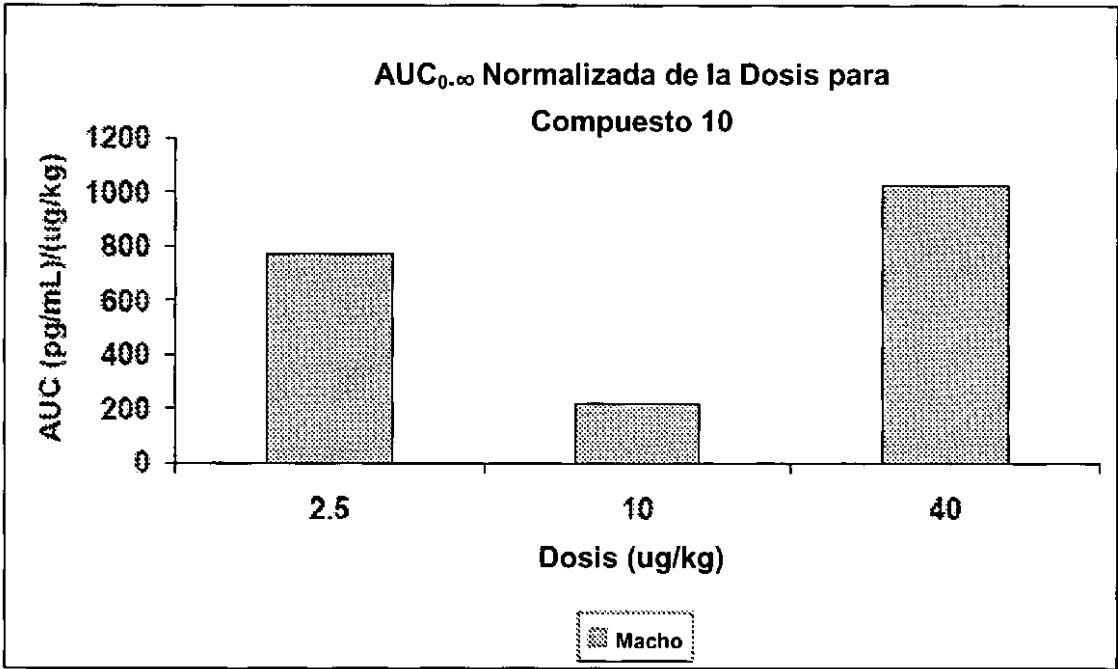


Fig. 4

124

5 / 5

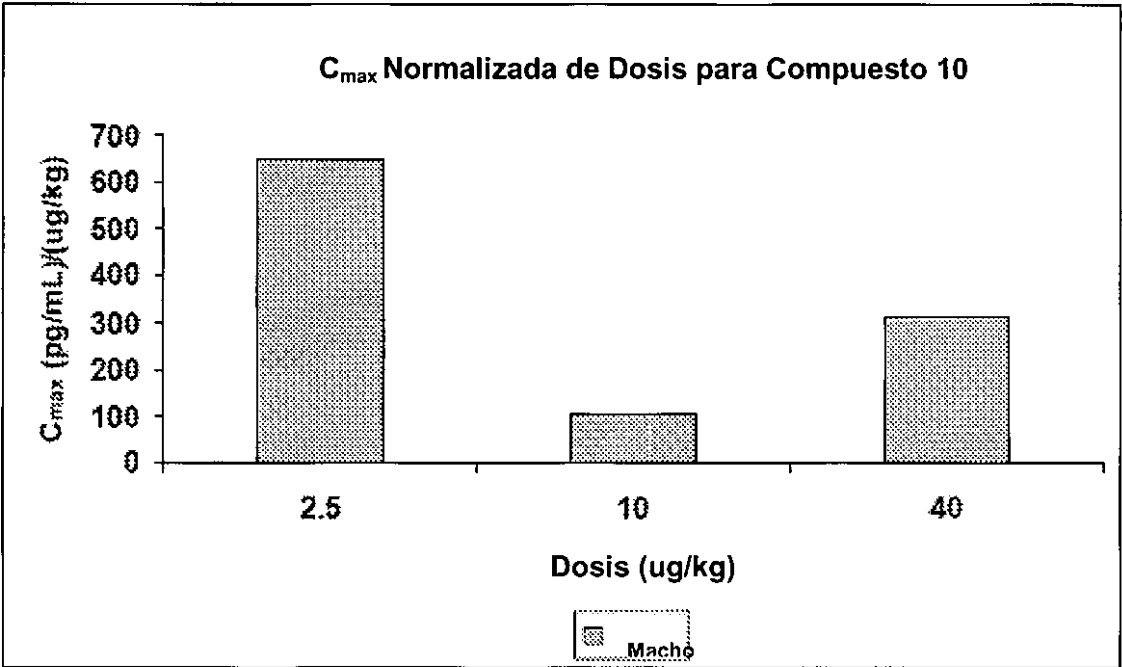


Fig. 5

125

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2010/050050

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 A61K9/68 A61K31/473 A61P25/16
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LIU ET AL: "A novel synthesis and pharmacological evaluation of a potential dopamine D1/D2 agonist: 1-Propyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydrobenz o[g]quinoline-6,7-diol" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB LNKD- DOI:10.1016/J.BMC.2007.06.036, vol. 16, no. 6, 15 March 2008 (2008-03-15) , pages 3438-3444, XP022558577 ISSN: 0968-0896 the whole document -----	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 April 2010

Date of mailing of the international search report

27/04/2010

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albrecht, Silke

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 009/020	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	PA 200900274	27/02/2009	DK
	61/155,933	27/02/2009	US
	PA 200900279	27/02/2009	DK
	61/155,942	27/02/2009	US
	PA 200900282	27/02/2009	DK
	61/155,957	27/02/2009	US
		(72) Inventor(es) HÅKAN WIKSTROÖM Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 27/09/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 02/09/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 26/02/2010		N° publicación: WO 2010/097091 A1
	No. de solicitud PCT/DK2010/050050		
(54) Título: MÉTODOS PARA ADMINISTRAR (4AR,10AR)-1-N-PROPIl-1,2,3,4,4A,5,10,10A-OCTAHIDRO-BENZO[G]QUINOLIN-6,7-DIOL Y COMPUESTOS RELACIONADOS A TRAVÉS DE LA MUCOSA ORAL, LA MUCOSA NASAL O LA PIEL, Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS			

Resumen:

Se describen composiciones farmacéuticas y métodos para la administración de (4aR,10aR)-1-n-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6,7-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y compuestos relacionados para el tratamiento de trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

127



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0078904

Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764091	16/08/2011	55.696.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. BENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-106894- -00000-0000
Fecha: 2011-08-23 11:45:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

COLO:03003-841-111-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 16 de 2011 - 17:18:11

128

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

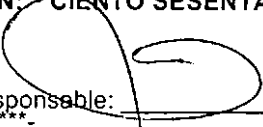
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0078858
		Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764091	16/08/2011	55.696.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	162.000.00	162.000.00
			\$162.000.00
=====			

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-106894-00000-0000
Fecha: 2011-08-23 11:45:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

COLO: 03003-841-111-9



No. 11-106894- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:45:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Descripción de la invención
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☒
☒

Indicación que se solicita una PCT
Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica de un esquema de trazado
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐