

**AGENTE MEJORADOR DEL EFECTO DE LA REHABILITACIÓN DESPUÉS DE
UNA LESIÓN NERVIOSA QUE COMPRENDE UN DERIVADO DE ÉTER DE
ALQUILO O UNA SAL DEL MISMO**

5

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un excelente agente mejorador del efecto de la rehabilitación de una lesión nerviosa posterior que contiene un derivado de éter de alquilo o una sal del mismo.

10

Antecedentes de la Invención

Cuando se lesiona el tejido nervioso central tal como el cerebro o la médula espinal, la función superior controlada por los nervios lesionados es alterada. El número de pacientes con accidente cerebrovascular, el cual es un ejemplo típico de una lesión nerviosa, es tan alto como aproximadamente 1,300,000 en Japón, lo cual conduce a una pérdida social seria.

Cuando ha ocurrido una lesión nerviosa tal como un accidente cerebrovascular o una lesión de la médula espinal, se recomienda la rehabilitación con el propósito de recuperarse de los trastornos funcionales. Sin embargo, el efecto de recuperación de los trastornos funcionales obtenido con la rehabilitación es insuficiente, y se han reportado muchos casos en donde subsisten los trastornos, o el regreso a la sociedad no es posible, incluso después de

la rehabilitación. El efecto de recuperación de los trastornos funcionales obtenido con la rehabilitación convencional por lo tanto es limitado (Documentos no de patente 1 y 2).

5 Los derivados de éter de alquilo descritos en los Documentos de patente 1 y 2 ya se sabe hasta ahora que tienen una acción neuroprotectora, una acción de neuroregeneración, una acción promotora del crecimiento neurítico, y una acción que induce la neurogénesis (Documentos de patente 1 y 2).

10 Documentos de la Técnica Anterior

Documento de patente

Documento de patente 1: WO 03/035647

Documento de patente 2: WO 2007/125913

Documento no de patente

15 Documento no de patente 1: Plos One, Vol. 8, Ejemplar 12, e83468 (2013)

Documento no de patente 2: Journal of Neuroengineering and Rehabilitation, Vol. 10, páginas 112-123 (2013)

20 **Breve Descripción de la Invención**

Problema técnico

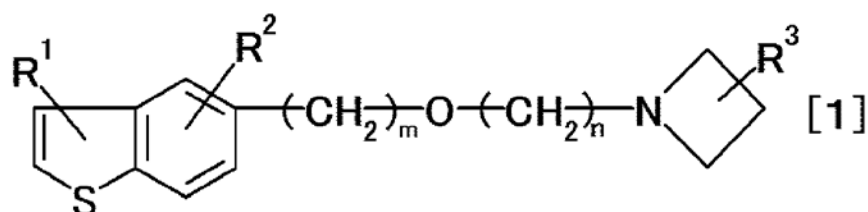
Se requiere un compuesto que tenga la acción de mejorar un efecto de rehabilitación después de una lesión nerviosa, y que sea útil como un agente mejorador del efecto de la rehabilitación después de una lesión nerviosa.

25

Solución al Problema

Bajo tales circunstancias, los presentes inventores encontraron que un derivado de éter de alquilo representado por la siguiente fórmula general [1]:

5



10 o una sal del mismo, en donde R¹ y R² son los mismos o diferentes, y cada uno representa uno o más grupos seleccionados de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo ar-C₁₋₆ alquilo
 15 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo ariltio opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alqueniloxi C₂₋₆
 20 opcionalmente sustituido, un grupo alquilamino C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,
 25 un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo hidróxilo

opcionalmente protegido, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo nitro y un grupo oxo; R^3 representa un grupo alquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente protegido o un grupo hidróxilo
5 opcionalmente protegido; y m y n son los mismos o diferentes, y cada uno representan un número entero desde 1 hasta 6, tiene la acción de mejorar el efecto de recuperación de los trastornos funcionales obtenido con la rehabilitación después de una lesión nerviosa, y por lo tanto es útil como un agente
10 mejorador del efecto de la rehabilitación después de una lesión nerviosa, cumpliendo por esto la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan las siguientes invenciones.

(1) Un agente mejorador del efecto de la
15 rehabilitación después de una lesión nerviosa que contiene el derivado de éter de alquilo representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo.

(2) El agente mejorador del efecto de la rehabilitación después de una lesión nerviosa de acuerdo con
20 (1), que contiene el derivado de éter de alquilo o una sal del mismo, en donde R^1 y R^2 son los mismos o diferentes, y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} .

(3) El agente mejorador del efecto de la
25 rehabilitación después de una lesión nerviosa de acuerdo con

(1) o (2), que contiene el derivado de éter de alquilo o una sal del mismo, en donde m es 2; y n es 2 o 3.

(4) El agente mejorador del efecto de la rehabilitación después de una lesión nerviosa de acuerdo con
5 cualquiera de (1) a (3), que contiene el derivado de éter de alquilo o una sal del mismo, en donde R^3 es un grupo hidróxilo opcionalmente protegido.

(5) El agente mejorador del efecto de la rehabilitación después de una lesión nerviosa de acuerdo con
10 (1), en donde el derivado de éter de alquilo es el 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidin-3-ol.

(6) Un agente mejorador de la recuperación de un trastorno funcional y/o un agente mejorador del alivio de un trastorno funcional para un paciente con una lesión nerviosa
15 que está sometándose a rehabilitación, que contiene el derivado de éter de alquilo representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo.

(7) El agente mejorador de la recuperación de un trastorno funcional y/o un agente mejorador del alivio de un
20 trastorno funcional para un paciente con una lesión nerviosa que está someténdose a rehabilitación de acuerdo con (6), que contiene el derivado de éter de alquilo o una sal del mismo, en donde R^1 y R^2 son los mismos o diferentes, y cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un
25 grupo alcoxi C_{1-6} .

(8) El agente mejorador de la recuperación de un trastorno funcional y/o un agente mejorador del alivio de un trastorno funcional para un paciente con una lesión nerviosa que está sometiéndose a rehabilitación de acuerdo con (6) o
5 (7), que contiene el derivado de éter de alquilo o una sal del mismo, en donde m es 2; y n es 2 o 3.

(9) El agente mejorador de la recuperación de un trastorno funcional y/o un agente mejorador del alivio de un trastorno funcional para un paciente con una lesión nerviosa
10 que está sometiéndose a rehabilitación de acuerdo con cualquiera de (6) a (8), que contiene el derivado de éter de alquilo o una sal del mismo, en donde R^3 es un grupo hidróxilo opcionalmente protegido.

(10) El agente mejorador de la recuperación de un
15 trastorno funcional y/o un agente mejorador del alivio de un trastorno funcional para un paciente con una lesión nerviosa que está sometiéndose a rehabilitación de acuerdo con (6), en donde el derivado de éter de alquilo es el 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidin-3-ol.

20 De acuerdo con la presente invención, también se proporcionan las siguientes invenciones.

(a) Un agente mejorador del efecto de la rehabilitación después de un accidente cerebrovascular, después de una lesión cerebral o después de una lesión de la
25 médula espinal que contiene el derivado de éter de alquilo

representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo.

(b) Un agente mejorador de la recuperación de un trastorno funcional y/o un agente mejorador del alivio de un trastorno funcional para un paciente con un accidente cerebrovascular, un paciente con una lesión cerebral o un
5 paciente con una lesión de la médula espinal que está sometido a rehabilitación, que contiene el derivado de éter de alquilo representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo.

10 (c) El uso del derivado de éter de alquilo representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo, en la fabricación de un medicamento para mejorar un efecto de la rehabilitación después de una lesión nerviosa.

(d) El uso del derivado de éter de alquilo
15 representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad contra la cual el agente mejorador del efecto de la rehabilitación después de una lesión nerviosa muestra eficacia.

20 (e) El uso de acuerdo con (c) o (d), en donde la lesión nerviosa es un accidente cerebrovascular, una lesión cerebral o una lesión de la médula espinal.

(f) Un método para su uso en el tratamiento de una enfermedad contra la cual el agente mejorador del efecto de
25 la rehabilitación después de una lesión nerviosa muestra

eficacia, que incluye la etapa de administrar a un paciente (un mamífero que incluye un ser humano) una cantidad efectiva de tratamiento del derivado de éter de alquilo representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo.

5 (g) Un método para mejorar un efecto de la rehabilitación después de una lesión nerviosa, que incluye la etapa de administrar a un paciente (un mamífero que incluye un ser humano) el derivado de éter de alquilo representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo.

10 (h) El método de acuerdo con (f) o (g), en donde la lesión nerviosa es un accidente cerebrovascular, una lesión cerebral o una lesión de la médula espinal.

Efectos ventajosos de la invención

El derivado de éter de alquilo representado por la
15 fórmula general [1] o una sal del mismo de acuerdo con la presente invención tiene la acción de mejorar el efecto de la rehabilitación después de una lesión nerviosa, y es útil como un agente mejorador del efecto de la rehabilitación de una lesión nerviosa posterior.

20 Breve Descripción de las Figuras

La figura 1 es un diagrama que muestra una comparación de los efectos de la rehabilitación después de una lesión nerviosa. El eje vertical representa una tasa de recuperación relativa (expresada como el valor promedio $\pm$
25 SEM) cuando la tasa de éxito en el día final del aprendizaje

motor se define como 1, y la tasa de éxito 21 días después del daño por congelamiento se define como 0. El eje horizontal representa, desde la izquierda, el día final del aprendizaje motor (antes del daño por congelamiento), 21 días, 28 días, 35 días, 42 días y 49 días después del daño por congelamiento. * Representa la presencia de una diferencia significativa ($p < 0.05$) en comparación con un grupo de control (Δ).

La figura 2 es un diagrama que muestra una comparación de los efectos de la rehabilitación después de una lesión nerviosa posterior. El eje vertical representa una tasa de recuperación relativa (expresada como el valor promedio $\pm$ SEM) cuando la tasa de éxito en el día final del aprendizaje motor se define como 1, y el valor promedio de las tasas de éxito 7 días, 14 días y 21 días después de la inducción de una hemorragia de una cápsula interna se define como 0. El eje horizontal representa, desde la izquierda, el día final del aprendizaje motor (antes de la hemorragia de una cápsula interna), 7 a 21 días, 31 días, 38 días y 45 a 63 días después de la inducción de la hemorragia de una cápsula interna. * Representa la presencia de una diferencia significativa ($p < 0.05$) en comparación con un grupo de control ($\blacktriangle$).

La figura 3 es un diagrama que muestra un tablero con una ranura utilizado como un aparato de prueba.

La figura 4 es un diagrama que muestra un tablero de Kluver utilizado como un aparato de prueba. El diagrama superior (círculo) muestra una vista en planta. El diagrama inferior (rectángulo) muestra una vista en sección transversal observada desde una dirección del lado izquierdo.

La figura 5 es un diagrama que muestra un tablero con orificios utilizado como un aparato de prueba.

La figura 6 muestra una fotografía tomada cuando una pieza cuadrada de 7 mm de una manzana fijada a una punta de la aguja a través de un tubo acrílico fue provista horizontalmente.

La figura 7 es una fotografía tomada cuando un tubo acrílico en el que se formó una ranura en su punta se hizo que se voltee hacia delante.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se describirá con detalle de aquí en adelante.

Los términos utilizados en la presente especificación tienen los siguientes significados, a menos que se especifique de otra manera.

El "tratamiento" significa prevención o terapia.

El "agente de tratamiento" significa una sustancia provista con propósitos preventivos o terapéuticos.

El "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El "grupo alquilo C_{1-6} " significa un grupo alquilo C_{1-6} recto o ramificado tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

5 El "grupo alqueno C_{2-6} " significa un grupo alqueno C_{2-6} tal como vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo.

El "grupo acil- C_{1-6} alquilo" significa un grupo acil- C_{1-6} alquilo tal como, por ejemplo, acetilmetilo, benzoilmetilo, p-nitrobenzoilmetilo, p-bromobenzoilmetilo, p-metoxibenzoilmetilo o 1-benzoiletilo.

El "grupo aciloxi- C_{1-6} alquilo" significa un grupo aciloxi- C_{1-6} alquilo tal como, por ejemplo, acetoximetilo, propioniloximetilo o pivaloiloximetilo.

15 El "grupo ariltio- C_{1-6} alquilo" significa un grupo tal como, por ejemplo, fenilsulfenilmetilo o 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo.

El "grupo arilsulfonil- C_{1-6} alquilo" significa un grupo arilsulfonil- C_{1-6} alquilo tal como, por ejemplo, p-toluenosulfoniletilo.

El "grupo alquilo C_{1-6} heterocíclico que contiene nitrógeno" significa un grupo alquilo C_{1-6} heterocíclico que contiene nitrógeno tal como, por ejemplo, ftalimidometilo o succinimidometilo.

25 El "grupo cicloalquilo C_{3-8} " significa un grupo

cicloalquilo C_{3-8} tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El "grupo C_{1-6} -alquiltio- C_{1-6} alquilo" significa un grupo alquilo C_{1-6} -alquiltio- C_{1-6} alquilo tal como, por ejemplo, metiltiometilo, etiltiometilo o propiltiometilo.

El "grupo C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} alquilo" significa un grupo C_{1-6} -alquiloxi- C_{1-6} alquilo tal como, por ejemplo, metoximetilo o 1-etoxietilo.

El "grupo ar- C_{1-6} -alquiloxi- C_{1-6} alquilo" significa un grupo ar- C_{1-6} -alquiloxi- C_{1-6} alquilo tal como, por ejemplo, benciloximetilo o fenetiloximetilo.

El "grupo alcoxi C_{1-6} " significa un grupo alquiloxi C_{1-6} recto o ramificado tal como un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi o hexiloxi.

El "grupo alqueniloxi C_{2-6} " significa un grupo alqueniloxi C_{2-6} tal como un grupo viniloxi, propeniloxi, buteniloxi, penteniloxi o hexeniloxi.

El "grupo alquiltio C_{1-6} " significa un grupo alquiltio C_{1-6} tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, terc-butiltio, pentiltio o hexiltio.

El "grupo arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, indanilo o indenilo.

El "grupo ariloxi" significa un grupo feniloxi,

naftiloxi, indaniloxi o indeniloxi.

El "grupo ar-C₁₋₆ alquilo" significa un grupo ar-C₁₋₆ alquilo tal como un grupo bencilo, difenilmetilo, tritilo o fenetilo.

5 El "grupo ariltio" significa un grupo feniltio, naftiltio, indaniltio o indeniltio.

El "grupo acilo" significa un grupo formilo, un grupo alcanilo C₂₋₆ tal como acetilo, isovalerilo, propionilo o pivaloilo, un grupo ar-C₁₋₆-alquilcarbonilo tal como
10 bencilcarbonilo, o un grupo aroilo tal como benzoilo o naftoilo.

El "grupo alquiloxicarbonilo C₁₋₆" significa un grupo alquiloxicarbonilo C₁₋₆ recto o ramificado tal como, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 1,1-
15 dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, 2-etilhexiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o terc-pentiloxicarbonilo.

El "grupo ar-C₁₋₆-alquiloxicarbonilo" significa un grupo ar-C₁₋₆-alquiloxicarbonilo tal como, por ejemplo, un
20 grupo benciloxicarbonilo o fenetiloxicarbonilo.

El "grupo ariloxicarbonilo" significa un grupo tal como, por ejemplo, feniloxicarbonilo.

El "grupo oxicarbonilo heterocíclico" significa un grupo tal como, por ejemplo, 2-furfuriloxicarbonilo u 8-
25 quinoliloxicarbonilo.

El "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" significa un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, tal como, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo.

El "grupo arilsulfonilo" significa un grupo
5 fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo o naftilsulfonilo.

El "grupo alquilamino C₁₋₆" significa un grupo mono o di-C₁₋₆ alquilamino tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino o dibutilamino.

10 El "grupo heterocíclico" significa un grupo heterocíclico de anillo fusionado o de anillo unido con un puente, del anillo de 5 elementos o 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de los átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, tales como un grupo
15 pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, morfolilo, tiomorfolilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolilo, quinuclidinilo, imidazolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, quinolizininilo,
20 tiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, purinilo, furilo, tienilo, benzotienilo, piranilo, isobenzofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzofuranilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, quinoxalilo,
25 dihydroquinoxalilo, 2,3-dihydrobenzotienilo, 2,3-

dihidrobenzopirrolilo, 2,3-4H-1-tianaftilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[b]dioxanilo, imidazo[2,3-a]piridilo, benzo[b]piperazinilo, cromenilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, 1,3-benzodioxonilo o 1,4-benzodioxanilo.

El "grupo heterocíclico que contiene oxígeno" significa un grupo tal como, por ejemplo, 2-tetrahidropirranilo o 2-tetrahidrofuranilo.

El "grupo heterocíclico que contiene azufre" significa un grupo tal como, por ejemplo, tetrahidrotiopirranilo.

El "grupo sililo sustituido" significa un grupo tal como, por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo o tributilsililo.

El "grupo C₁₋₆-alquilsililo-C₁₋₆ alquilo" significa un grupo tal como, por ejemplo, 2-(trimetilsilil)etilo.

Los grupos protectores de amino incluyen todos los grupos que pueden ser utilizados como grupos protectores generales para los grupos amino, por ejemplo, aquellos grupos descritos en W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4/a Edición, Páginas 696-868, 2007: John Wiley & Sons, INC. Los ejemplos específicos incluyen un grupo acilo, un grupo alquiloxicarbonilo C₁₋₆, un grupo ar-C₁₋₆-alquiloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo ar-C₁₋₆-alquilo, un grupo C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆ alquilo, un grupo ar-C₁₋₆-

alquiloxi-C₁₋₆ alquilo, un grupo ariltio, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo sustituido.

Los grupos protectores de hidróxilo incluyen todos
 5 los grupos que pueden ser utilizados como grupos protectores generales para los grupos hidróxilo, por ejemplo, aquellos grupos descritos en W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4/a Edición, Páginas 16-299, 2007: John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos específicos incluyen un grupo
 10 acilo, un grupo alquiloxicarbonilo C₁₋₆, un grupo ar-C₁₋₆-alquiloxicarbonilo, un grupo oxicarbonilo heterocíclico, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo ar-C₁₋₆ alquilo, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, un grupo heterocíclico que contiene azufre, un grupo C₁₋₆-alcoxi-
 15 C₁₋₆ alquilo, un grupo ar-C₁₋₆-alquiloxi-C₁₋₆ alquilo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo sustituido.

Los grupos protectores de carboxilo incluyen todos los grupos que pueden ser utilizados como grupos protectores
 20 generales para los grupos carboxilo, por ejemplo, aquellos grupos descritos en W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4/a Edición, Páginas 533-643, 2007: John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos específicos incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo arilo, un grupo
 25 ar-C₁₋₆ alquilo, un grupo acil-C₁₋₆ alquilo, un grupo ariltio-

C₁₋₆ alquilo, un grupo arilsulfonilo-C₁₋₆ alquilo, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, un grupo C₁₋₆-alquilsililo-C₁₋₆ alquilo, un grupo aciloxi-C₁₋₆ alquilo, un grupo alquilo C₁₋₆ heterocíclico que contiene nitrógeno, un
 5 grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆ alquilo, un grupo ar-C₁₋₆-alquiloxi-C₁₋₆ alquilo, un grupo C₁₋₆-alquiltio-C₁₋₆ alquilo y un grupo sililo sustituido.

Los ejemplos de los sustituyentes para el grupo alquilo C₁₋₆, el grupo arilo, el grupo ar-C₁₋₆ alquilo, el
 10 grupo alcoxi C₁₋₆, el grupo ariloxi, el grupo alquiltio C₁₋₆, el grupo ariltio, el grupo alquenilo C₂₋₆, el grupo alqueniloxi C₂₋₆, el grupo alquilamino C₁₋₆, el grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, el grupo arilsulfonilo, el grupo carbamoilo y el grupo heterocíclico sobre R¹ y R², así como
 15 los sustituyentes para el grupo alquilamino C₁₋₆ sobre R³, incluyen los grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo ariloxi, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo ariltio, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo
 20 alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo arilsulfonilo, un grupo alquilamino C₁₋₆, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo hidróxilo opcionalmente protegido, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo acilo, un grupo heterocíclico y semejantes.

25 Los ejemplos de las sales del compuesto

representado por la fórmula general [1] incluyen generalmente sales conocidas con grupos básicos tales como grupos amino, o grupos ácidos tales como grupos hidróxilo o carboxilo.

Las sales con grupos básicos incluyen, por ejemplo,
5 sales con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico; sales con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico,
10 ácido aspártico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y sales con ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitilenosulfónico y ácido naftalenosulfónico.

15 Las sales con grupos ácidos incluyen, por ejemplo, sales con metales alcalinos tales como sodio y potasio; sales con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; sal de amonio; y sales con bases orgánicas que contienen nitrógeno tales como trimetilamina, trietilamina,
20 tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, diciclohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil- β -fenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibenciletilendiamina.

Entre las sales descritas anteriormente, los
25 ejemplos de sales preferibles incluyen sales

farmacológicamente aceptables, y un ejemplo de una sal más preferible es el ácido maleico.

En donde los isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos y tautómeros) están presentes
5 en el derivado de éter de alquilo representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo, la presente invención abarca todos los isómeros, y también abarca los hidratos, solvatos y todas las formas cristalinas de los mismos.

Los compuestos preferibles como el derivado de éter
10 de alquilo representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo utilizada en la presente invención incluyen los siguientes compuestos.

Un compuesto en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} es preferible, y
15 un compuesto en donde R^1 es un átomo de hidrógeno es más preferible.

Un compuesto en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} es preferible, y un compuesto en donde R^2 es un átomo de hidrógeno es más
20 preferible.

Un compuesto en donde R^3 es un grupo hidróxilo opcionalmente protegido es preferible, y un compuesto en donde R^3 es un grupo hidróxilo es más preferible.

Un compuesto en donde m es 2 y n es 2 o 3 es
25 preferible, y un compuesto en donde m es 2 y n es 3 es más

preferible.

El derivado de éter de alquilo representado por la fórmula general [1] es particularmente de manera preferente el 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidin-3-ol.

5 El derivado de éter de alquilo representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo de acuerdo con la presente invención tiene la acción de mejorar el efecto de la rehabilitación después de una lesión nerviosa, y una composición farmacéutica que contiene el derivado de éter de alquilo representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo es útil para el tratamiento de una enfermedad contra la cual el agente mejorador del efecto de la rehabilitación
10 después de una lesión nerviosa muestra eficacia.

Un método en el que se administra el derivado de éter de alquilo representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo de acuerdo con la presente invención es útil como un método para el tratamiento de una enfermedad contra la cual el agente mejorador del efecto de la rehabilitación después de una lesión nerviosa de acuerdo con la presente
15 invención muestra eficacia.
20

La "rehabilitación de una lesión nerviosa posterior" está propuesta para reducir la duración de la hospitalización después de una lesión nerviosa, lograr la autosuficiencia en el cuidado personal en una etapa temprana y mejorar la QQL (calidad de vida), y significa el curso del
25

entrenamiento llevado a cabo para lograr la recuperación de un trastorno funcional provocado por la lesión nerviosa en una etapa temprana y/o aliviar el trastorno funcional (por ejemplo, para lograr la recuperación de la función cercana al
5 nivel funcional antes de la lesión nerviosa).

La rehabilitación de una lesión nerviosa posterior se lleva a cabo, por ejemplo, en la fase aguda, la fase de convalecencia, y/o la fase de mantenimiento, dependiendo del período de la lesión nerviosa posterior y la condición del
10 paciente. Los ejemplos específicos incluyen el entrenamiento para la recuperación de la disfunción motora, tales como el aumento de la fuerza muscular, el entrenamiento para el intervalo de movimiento de las articulaciones de los dedos, rodillas y semejantes, así como el entrenamiento del
15 movimiento tal como caminar; el entrenamiento para la recuperación de la disfunción del lenguaje; y/o el entrenamiento para la recuperación de la disfunción cognitiva. Un ejemplo preferible es el entrenamiento para la recuperación de la disfunción motora.

20 El "efecto de la rehabilitación" significa la recuperación y/o el alivio de un trastorno funcional a través de la rehabilitación.

El "trastorno funcional" que va a ser recuperado y/o aliviado por rehabilitación significa un trastorno
25 funcional provocado por una lesión nerviosa. Los ejemplos

específicos incluyen la disfunción motora, la disfunción sensorial y la disfunción del lenguaje. Los ejemplos preferibles incluyen la disfunción motora y la disfunción del lenguaje, y un ejemplo más preferible es la disfunción motora. Un ejemplo incluso más preferible es la disfunción motora de las extremidades. Nótese, sin embargo, que la disfunción mental tal como los síntomas depresivos y la disfunción cognitiva tal como la demencia no están incluidos.

El "efecto mejorador de la rehabilitación" significa inducir un mayor grado de recuperación de un trastorno funcional y/o promover el alivio de la disfunción en un período de tiempo más corto que en el caso en donde solamente se lleva a cabo la rehabilitación.

Los ejemplos de la lesión nerviosa incluyen un accidente cerebrovascular, lesión cerebral, lesión de la médula espinal, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades desmielinizantes, y los ejemplos preferibles incluyen un accidente cerebrovascular, lesión cerebral y lesión de la médula espinal.

Los ejemplos de accidente cerebrovascular incluyen infarto cerebral, trombosis cerebral, embolia cerebral, infarto cerebral aterotrombótico, embolia cerebral cardiogénica, hemorragia cerebral y hemorragia subaracnoidea.

La "lesión cerebral" significa a una condición en la que una parte del cerebro se lesiona, independientemente

de su causa. Los ejemplos de una lesión cerebral incluyen lesión cerebral traumática, trauma craneal, contusión cerebral, lesión cerebral adquirida, tumor cerebral, extirpación de tumor cerebral y la encefalitis.

5 La "lesión de la médula espinal" significa una condición en la que una parte de la médula espinal se lesiona, independientemente de su causa. Los ejemplos de las causas de una lesión de la médula espinal incluyen los accidentes de tráfico, caer desde un lugar alto, caídas,
10 hematomas, quedar atrapado bajo algo pesado y deportes.

 Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva y atrofia de sistemas
15 múltiples.

 Los ejemplos de enfermedades desmielinizantes incluyen esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

 La "disfunción motora" significa una condición en
20 la que los movimientos voluntarios son difíciles, están discapacitados o no se efectúan suavemente, y significa parálisis motora y ataxia. Los ejemplos específicos incluyen alteraciones en los movimientos habilidosos, signo de Babinski, parálisis espástica, espasticidad (fase crónica),
25 reflejos tendinosos profundos exagerados (fase crónica),

rigidez muscular, bradipragia, movimientos involuntarios (por ejemplo, temblores, corea, atetosis, y distonía), ataxia (extremidades/tronco), disfunción de la marcha y disfunción de la extremidad superior atribuida a la misma, así como la
5 disfunción del lenguaje y trastornos alimenticios/de deglución. Los ejemplos preferibles incluyen la disfunción de la marcha y la disfunción de la extremidad superior.

La "disfunción sensorial" significa una condición en la que un trastorno cerebral desactiva el reconocimiento
10 normal de la sensación superficial tal como la sensación táctil, sensación de presión y sensación de temperatura, sensación profunda como el sentido de la posición y el sentido de la vibración, así como una sensación combinada tal como la discriminación de dos puntos y la grafestesia. Los
15 ejemplos específicos incluyen extinción (pérdida) sensorial, sensación reducida (descenso), hiperestesia y disestesia (parestesia). La disfunción sensorial incluye también trastornos sensoriales provocados por los sitios en donde están ocurriendo los trastornos sensoriales tales como un
20 trastorno hemisensorial, un trastorno de sensación superficial y un trastorno de sensación completa.

La "disfunción del lenguaje" significa la afasia que implica una capacidad disminuida en los aspectos del lenguaje tales como escuchar, leer, hablar y escribir
25 palabras, debido a una lesión en un área que controla la

función del lenguaje; y la disartria discinética que implica síntomas tales como la dificultad en la fonación o articulación debido a la parálisis de los órganos fónicos/del habla tales como el labio, la lengua y las
5 cuerdas vocales, así como los trastornos de control motor (ataxia). La disfunción del lenguaje significa preferentemente disartria discinética.

Los ejemplos de enfermedades contra las cuales el agente mejorador del efecto de la rehabilitación después de
10 una lesión nerviosa muestra eficacia incluyen un accidente cerebrovascular, lesión cerebral, lesión de la médula espinal, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades desmielinizantes, y los ejemplos preferibles incluyen un accidente cerebrovascular, lesión cerebral y lesión de la
15 médula espinal.

El derivado de éter de alquilo representado por la fórmula general [1] o una sal utilizada en la presente invención pueden ser producidos utilizando cualquiera de o una combinación apropiada de los métodos conocidos *per se*, o
20 utilizando el método descrito en el Documento de patente 1.

El derivado de éter de alquilo representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo utilizada en la presente invención se puede mezclar con diversos aditivos farmacéuticos tales como excipientes, aglutinantes,
25 desintegrantes, inhibidores de la desintegración, agentes

antiformación de torta/antipegajosos, lubricantes, portadores de absorción/adsorción, solventes, agentes de carga, agentes isotónicos, solubilizantes, emulsionantes, agentes de suspensión, espesantes, agentes de recubrimiento, mejoradores
5 de la absorción, promotores de la gelificación/coagulación, estabilizadores de la luz, conservadores, desecantes, estabilizadores de emulsión/suspensión/dispersión, agentes de prevención de la coloración, desoxidantes/antioxidantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes de batido,
10 agentes antiespumantes, agentes calmantes, agentes antiestáticos y amortiguadores/reguladores del pH, que se van a convertir en preparaciones farmacéuticas tales como preparaciones orales (tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, gránulos finos, píldoras, suspensiones, emulsiones,
15 soluciones, jarabes y semejantes), inyecciones y gotas para los ojos.

Los diversos fármacos descritos anteriormente se pueden preparar utilizando los métodos generales.

Las preparaciones orales sólidas tales como
20 tabletas, polvos y gránulos se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales, utilizando aditivos farmacéuticos para las preparaciones sólidas, por ejemplo, excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina,
25 fosfato de calcio dibásico anhidro, almidón parcialmente

pregelatinizado, almidón de maíz y ácido algínico; aglutinantes tales como jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, alcohol polivinílico, éter polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, etilcelulosa, 5 alginato de sodio, goma arábiga, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, agua y etanol; desintegrantes tales como almidón seco, ácido algínico, polvo de agar, almidón, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica 10 reticulada, carboximetilcelulosa cálcica y glicolato de almidón sódico; inhibidores de la desintegración tales como alcohol estearílico, ácido esteárico, mantequilla de cacao y aceite hidrogenado; agentes antiформación de torta/antipegajosos tales como silicato de aluminio, fosfato 15 ácido de calcio, óxido de magnesio, talco y ácido anhidro silícico; lubricantes tales como cera de carnauba, ácido anhidro silícico ligero, silicato de aluminio, silicato de magnesio, aceite hidrogenado, derivados de aceite vegetal hidrogenado, aceite de sésamo, cera de abejas blanqueada, 20 óxido de titanio, gel de hidróxido de aluminio seco, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, talco, fosfato ácido de calcio, lauril sulfato de sodio y polietilenglicol; mejoradores de la absorción tales como sales de amonio cuaternario, lauril sulfato de sodio, urea y 25 enzimas; y portadores de absorción/adsorción tales como

almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido anhidro silícico, dióxido de silicio hidratado, aluminometasilicato de magnesio y ácido silícico coloidal.

Además, cuando se requiera, las tabletas se pueden
5 convertir en tabletas que tienen recubrimientos generales, por ejemplo, tabletas recubiertas con azúcar, tabletas recubiertas con gelatina, tabletas con recubrimiento gástrico, tabletas con recubrimiento entérico y tabletas recubiertas con películas solubles en agua.

10 Las cápsulas se preparan mezclándolas con las diversas sustancias farmacéuticas listadas anteriormente, y llenando las cápsulas de gelatina dura, cápsulas blandas y semejantes con las mezclas.

Las suspensiones acuosas a aceitosas, soluciones,
15 jarabes y elíxires también se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales, utilizando los diversos aditivos descritos anteriormente para las preparaciones líquidas, tales como solventes, agentes de carga, agentes isotónicos, solubilizantes, emulsionantes, agentes de suspensión y
20 espesantes.

Las inyecciones se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales, utilizando los aditivos farmacéuticos para las preparaciones líquidas, por ejemplo, diluyentes tales como agua, alcohol etílico, Macrogol,
25 propilenglicol, ácido cítrico, ácido acético, ácido fosfórico,

ácido láctico, lactato de sodio, ácido sulfúrico e hidróxido de sodio; reguladores del pH y amortiguadores tales como citrato de sodio, acetato de sodio y fosfato de sodio; estabilizadores tales como piro sulfito de sodio, ácido etilendiamintetraacético, ácido tioglicólico y ácido tioláctico; agentes isotónicos tales como sal, glucosa, manitol y glicerol; solubilizantes tales como carboximetilcelulosa sódica, propilenglicol, benzoato de sodio, benzoato de bencilo, uretano, etanolamina y glicerol; agentes calmantes tales como gluconato de calcio, clorobutanol, glucosa y alcohol bencílico; y anestésicos locales.

Las gotas para los ojos se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales, mezclando cuando sea apropiado, los conservadores tales como clorobutanol, deshidroacetato de sodio, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, alcohol fenético, parahidroxibenzoato de metilo y cloruro de bencetonio; amortiguadores tales como bórax, ácido bórico y fosfato diácido de potasio; espesantes tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa sódica y sulfato de condroitina; solubilizantes tales como polisorbato 80 y polioxietileno aceite de ricino hidrogenado 60; estabilizadores tales como edetato de disodio y bisulfito de sodio; y agentes isotónicos tales como cloruro de sodio,

cloruro de potasio y glicerol.

Aunque el método de administración de las preparaciones descritas anteriormente no está particularmente limitado, el mismo es determinado cuando sea apropiado, dependiendo de la forma de dosificación, la edad, sexo y otras condiciones del paciente, así como de la gravedad de la condición del paciente.

Aunque la dosis del ingrediente activo de las preparaciones descritas anteriormente es seleccionada cuando sea apropiado, dependiendo de, por ejemplo, el uso, la edad, sexo, la forma de la enfermedad y otras condiciones del paciente, se pueden administrar generalmente 0.1 a 1000 mg por día del ingrediente activo a un adulto en una sola dosis o en dosis divididas, y preferentemente, se pueden administrar desde 40 a 500 mg por día del ingrediente activo en una sola dosis o en dosis divididas.

A continuación, se describirá la presente invención basada en ejemplos de prueba y ejemplos de preparación, los cuales no están propuestos para limitar la presente invención.

Una sal de maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidin-3-ol (referida de aquí en adelante como el Compuesto A) fue utilizada como un compuesto de prueba. Ejemplo de prueba 1. Se examinó la acción de mejorar el efecto de la recuperación obtenido por el entrenamiento de la función de la extremidad anterior perdida después de la

lesión cerebral inducida por el daño por congelamiento.

Una prueba se llevó a cabo utilizando el siguiente método, refiriéndose al método descrito en Journal of Neuroscience Methods, Vol. 193, Ejemplar 1, Páginas 82-85 (2010) y Nature, Vol. 462, Ejemplar 7275, Páginas 915-919 (2009).

Se utilizaron ratones C57BL/6J machos de seis semanas de edad (Charles River Japan) en la prueba. Los ratones fueron criados en un medio ambiente en el que tuvieron libre acceso a alimento y agua, bajo un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas (período de luz: 7:00-19:00, período de oscuridad: 19:00-7:00).

La prueba se llevó a cabo para los grupos organizados como se muestra en la tabla 1. Los ratones fueron asignados aleatoriamente a los grupos.

Tabla 1

Compuesto de Prueba	Ruta/Veces de Administración	Dosis	Entrenamiento	Número de Ratones	Leyendas en la Figura 1
-	Oral/Dos veces al día	-	No	6	Δ
Compuesto A		30 mg/kg/tiempo	No	7	○
-		-	Sí (30 min/día)	11	▲
Compuesto A		30 mg/kg/tiempo	Sí (30 min/día)	11	●

Se utilizó un receptáculo rectangular acrílico (largo x ancho x altura; 15 x 8.5 x 20 cm) en el que solamente

la cara frontal de las cuatro caras fue transparente, y las otras tres caras fueron negras. Se formó una ranura que mide 0.5 cm de ancho x 13 cm de altura sobre el lado derecho de la cara frontal cuando se observa desde la parte frontal. Se
5 utilizó una placa acrílica transparente que mide 8.5 cm de ancho x 1.25 cm de altura como la placa de alimentación. Se utilizaron almendras cortadas en cubitos (K's Factory, Co., Ltd.) como el alimento para su uso en la evaluación.

Para permitir que los ratones se aclimataran al
10 medio ambiente de la prueba, se dejaron los ratones en una cámara de prueba del comportamiento durante aproximadamente 1 hora antes del procedimiento de aclimatación. Además, para reducir el estado de alerta de los ratones con respecto al aparato de prueba, se colocó un trozo de lecho de la jaula
15 casera dentro del aparato de prueba.

Para permitir que los ratones se aclimataran al aparato de prueba, el procedimiento de aclimatación se llevó a cabo durante 4 días. Específicamente, en el día 1, se colocaron los ratones dentro del aparato de prueba y se les
20 permitió explorarlo libremente durante 10 minutos. Después del procedimiento de aclimatación en el día 1, los ratones fueron sometidos a una restricción de la alimentación (1.5 g/ratón) utilizando alimento compuesto de una mezcla de almendras cortadas en cubitos y alimento normal triturado.
25 Después de esto, se aplicó la restricción de la alimentación

hasta que el procedimiento de aclimatación fuera completado. En el día 2, se colocó una pizca de almendras cortadas en cubitos en la posición de la ranura dentro del aparato de prueba, y luego se colocaron los ratones dentro el aparato de prueba y se les permitió explorarlo libremente durante 10 minutos. En el día 3, además de la misma posición que la del día 2, se colocó una pizca de almendras cortadas en cubitos en la posición de la ranura en la placa de alimentación localizada fuera del aparato de prueba, y luego se colocaron los ratones dentro del aparato de prueba y se les permitió explorarlo libremente durante 10 minutos. En el día 4, se colocó una pizca de almendras cortadas en cubitos solamente en la posición de la ranura en la placa de alimentación localizada fuera del aparato de prueba, y luego se colocaron los ratones dentro el aparato de prueba y se les permitió explorarlo libremente durante 10 minutos.

Para permitir que los ratones aprendieran a tomar las almendras cortadas en cubitos con la extremidad anterior izquierda de la placa de alimentación localizada fuera del aparato de prueba, un procedimiento de aprendizaje motor se llevó a cabo durante 4 días. Desde el día antes del comienzo del aprendizaje, los ratones fueron sometidos a la restricción de la alimentación como en el procedimiento de aclimatación. Además, como en el procedimiento de aclimatación, para permitir que los ratones se aclimataran al medio ambiente de la prueba, se

dejaron los ratones en una cámara de prueba del comportamiento durante aproximadamente 1 hora antes del procedimiento de aprendizaje. Además, para reducir el estado de alerta de los ratones con respecto al aparato de prueba, se colocó un trozo de
5 lecho de la jaula casera dentro del aparato de prueba.

El aprendizaje motor se llevó acabo colocando una de las almendras cortadas en cubitos sobre la línea extendida de un extremo izquierdo de la ranura, y evaluando el método para tomar el alimento. La posición de este alimento fue en
10 donde los ratones no pudieran tocar el alimento con la extremidad anterior derecha. El número de ensayos por día fue de 30. La duración de la prueba fue de 20 minutos como máximo, y los ensayos de este día fueron terminados cuando habían transcurrido 20 minutos desde el comienzo de la
15 prueba, incluso si el número de ensayos no alcanzó 30.

Se determinó que va a ser exitoso un caso en donde un ratón fue capaz de extender la extremidad anterior izquierda a través de la ranura, y llevar la almendra cortada en cubitos hacia la boca sin dejarla caer. Se determinó que
20 va a ser una falla un caso en donde un ratón sacudió la almendra cortada en cubitos, un caso en donde un ratón dejó caer la almendra cortada en cubitos antes de llevarla hacia la boca, un caso en donde un ratón extendió la extremidad anterior a través de la ranura sin tocar la almendra cortada
25 en cubitos, o un caso en donde un ratón tomó la almendra

cortada en cubitos con la lengua. Se calculó la relación del número de ensayos exitosos con respecto al número total de ensayos como la tasa de éxito, y solamente los individuos que tuvieron una tasa de éxito mayor que 25 % en el día 4 fueron
5 utilizados para la siguiente prueba.

Se utilizó una unidad de criocirugía oftálmica (Keeler Cryomatic: M-4000; Keeler & Y. Na, Ltd.) como el aparato para lesionar la corteza cerebral.

Solamente los individuos que tuvieron una tasa de
10 éxito de mayor que 25 % en el día final del aprendizaje motor fueron lesionados.

Cada uno de los ratones fue anestesiado generalmente con isoflurano. El ratón anestesiado fue fijado sobre un aparato estereotáxico cerebral y se hizo una incisión en el
15 cuero cabelludo a lo largo de la línea media para exponer los huesos parietales. Una línea en paralelo con la línea media fue trazada con un marcador de la piel en una posición 1.0 mm hacia el lado derecho de la cabeza desde el bregma. A continuación, una línea ortogonal a la línea media fue trazada con el
20 marcador de la piel en una posición 1.0 mm hacia la parte trasera de la cabeza desde el bregma. Los huesos parietales fueron removidos circularmente con un trépano eléctrico (diámetro: 2.0 mm) en una posición tocando estas dos líneas. Después de la remoción de los huesos parietales, una sonda
25 enfriada (diámetro: 2.5 mm) para el desprendimiento de la

retina fue aplicada directamente a la superficie cerebral dos veces, cada vez durante 30 segundos, para inducir el daño por congelamiento. Después de la finalización del daño por congelamiento, se suturó el cuero cabelludo y se permitió que
5 el ratón se recuperara de la anestesia. Después de la recuperación, el ratón se levantó sosteniéndolo por la cola, y la parálisis de la extremidad anterior izquierda y la flexión del cuerpo fueron examinadas para confirmar si la lesión cerebral fue inducida exitosamente o no.

10 Desde el día siguiente al daño por congelamiento hasta 49 días después del daño por congelamiento, el compuesto de prueba fue administrado oralmente dos veces al día, en un intervalo de 6 horas o más prolongado. Los ratones fueron asignados aleatoriamente a los grupos. Se preparó una
15 solución del Compuesto A (3 mg/ml) disuelta en agua destilada como la solución que va ser administrada. La dosis de la solución del Compuesto A fue de 10 ml/kg. Se administró el agua destilada en un grupo de control.

Para el entrenamiento, bajo las mismas condiciones
20 que aquellas utilizadas en el día 4 del procedimiento de aclimatación, se colocó una pizca de almendras cortadas en cubitos en la posición de la ranura en la placa de alimentación localizada fuera del aparato de prueba, y luego se colocaron los ratones dentro del aparato de prueba y se
25 les permitió explorarlo libremente durante 30 minutos. El

entrenamiento se llevó a cabo todos los días entre 22 días y 48 días después del daño por congelamiento, excluyendo los días en los que se llevó a cabo una evaluación de la función de la extremidad anterior.

5 La evaluación de la función de la extremidad anterior se llevó a cabo 21 días, 28 días, 35 días, 42 días y 49 días después del daño por congelamiento. Los ratones fueron sometidos a una restricción de la alimentación (1.5 g/ratón) en el día antes de que la evaluación se llevara a cabo. Además,
10 para permitir que los ratones se aclimataran al del medio ambiente de la prueba, se dejaron los ratones en una cámara de prueba del comportamiento durante aproximadamente 1 hora antes de que se llevara a cabo la prueba. Además, para reducir el estado de alerta de los ratones con respecto al aparato de
15 prueba, se colocó un trozo de lecho de la jaula casera dentro del aparato de prueba. Se calculó la tasa de éxito utilizando el mismo método que en el aprendizaje motor. Se determinó una tasa de recuperación relativa con la tasa de éxito en el día final del aprendizaje motor (antes del daño por congelamiento)
20 que es definida como 1, y la tasa de éxito 21 días después del daño por congelamiento que es definida como 0. Los resultados se muestran en la figura 1.

 El grupo entrenado y administrado con el Compuesto A (●) mostró una tasa de recuperación relativa mucho mayor
25 dentro de un período de tiempo corto, en comparación con los

otros grupos (Δ , $\circ$ y $\blacktriangle$) (figura 1).

Ejemplo de prueba 2. Se examinó la acción de mejorar el efecto de la recuperación obtenida por el entrenamiento de la función de la extremidad anterior perdida después de la
 5 lesión cerebral inducida por la hemorragia de una cápsula interna, utilizando modelos de ratón con hemorragia de una cápsula interna.

Una prueba se llevó a cabo utilizando el siguiente método, refiriéndose a Plos One, Vol. 8, e67691 (2013) y Behav
 10 Brain Res., Vol. 20, Ejemplar 225, Páginas 126-34 (2011).

Se utilizaron ratones C57BL/6J machos de seis semanas de edad (Charles River Japan) en la prueba. Los ratones fueron criados en un medio ambiente en el que tuvieron libre acceso a alimento y agua, bajo un ciclo de
 15 luz-oscuridad de 12 horas (período de luz: 7:00-19:00, período de oscuridad: 19:00-7:00).

La prueba se llevó a cabo para los grupos organizados como se muestra en la tabla 2. Los ratones fueron asignados aleatoriamente a los grupos.

20 Tabla 2

Compuesto de Prueba	Ruta/Veces de Administración	Dosis	Entrenamiento	Número de Ratones	Leyendas en la Figura 2
-	Oral/Una vez al día	-	Sí (30 min/día)	6	$\blacktriangle$
Compuesto A		20 mg/kg/tiempo	Sí (30 min/día)	6	$\bullet$

Se utilizó un receptáculo rectangular acrílico (largo x ancho x altura; 15 x 8.5 x 20 cm) en el que solamente la cara frontal de las cuatro caras fue transparente, y las otras tres caras fueron negras. Se formó una ranura que mide
5 0.5 cm de ancho x 13 cm de altura sobre el lado derecho de la cara frontal cuando se observa desde la parte frontal. Se utilizó una placa acrílica transparente que mide 8.5 cm de ancho x 1.25 cm de altura como la placa de alimentación. Se utilizaron almendras cortadas en cubitos (K's Factory, Co.,
10 Ltd.) como el alimento para su uso en la evaluación.

Para permitir que los ratones se aclimataran al medio ambiente de la prueba, se dejaron los ratones en una cámara de prueba del comportamiento durante aproximadamente 1 hora antes del procedimiento de aclimatación. Además, para
15 reducir el estado de alerta de los ratones con respecto al aparato de prueba, se colocó un trozo de lecho de la jaula casera dentro del aparato de prueba.

Para permitir que los ratones se aclimataran al aparato de prueba, el procedimiento de aclimatación se llevó
20 a cabo durante 4 días. Específicamente, en el día 1, se colocaron los ratones dentro del aparato de prueba y se les permitió explorarlo libremente durante 10 minutos. Después del procedimiento de aclimatación en el día 1, los ratones fueron sometidos a una restricción de la alimentación (1.5
25 g/ratón) utilizando alimento compuesto de una mezcla de

almendras cortadas en cubitos y alimento normal triturado. Después de esto, se aplicó la restricción de la alimentación hasta que el procedimiento de aclimatación fuera completado. En el día 2, se colocó una pizca de almendras cortadas en cubitos en la posición de la ranura dentro del aparato de prueba, y luego se colocaron los ratones dentro el aparato de prueba y se les permitió explorarlo libremente durante 10 minutos. En el día 3, además de la misma posición que la del día 2, se colocó una pizca de almendras cortadas en cubitos en la posición de la ranura en la placa de alimentación localizada fuera del aparato de prueba, y luego se colocaron los ratones dentro del aparato de prueba y se les permitió explorarlo libremente durante 10 minutos. En el día 4, se colocó una pizca de almendras cortadas en cubitos solamente en la posición de la ranura en la placa de alimentación localizada fuera del aparato de prueba, y luego se colocaron los ratones dentro el aparato de prueba y se les permitió explorarlo libremente durante 10 minutos.

Para permitir que los ratones aprendieran a tomar las almendras cortadas en cubitos con la extremidad anterior izquierda de la placa de alimentación localizada fuera del aparato de prueba, un procedimiento de aprendizaje motor se llevó a cabo durante 4 días. Desde el día antes del comienzo del aprendizaje, los ratones fueron sometidos a la restricción de la alimentación como en el procedimiento de aclimatación. Además,

como en el procedimiento de aclimatación, para permitir que los ratones se aclimataran al medio ambiente de la prueba, se dejaron los ratones en una cámara de prueba del comportamiento durante aproximadamente 1 hora antes del procedimiento de aprendizaje. Además, para reducir el estado de alerta de los ratones con respecto al aparato de prueba, se colocó un trozo de lecho de la jaula casera dentro del aparato de prueba.

El aprendizaje motor se llevó a cabo colocando una de las almendras cortadas en cubitos sobre la línea extendida de un extremo izquierdo de la ranura, y evaluando el método para tomar el alimento. La posición de este alimento fue en donde los ratones no pudieran tocar el alimento con la extremidad anterior derecha. El número de ensayos por día fue de 30. La duración de la prueba fue de 20 minutos como máximo, y los ensayos de este día fueron terminados cuando habían transcurrido 20 minutos desde el comienzo de la prueba, incluso si el número de ensayos no alcanzó 30.

Se determinó que va a ser exitoso un caso en donde un ratón fue capaz de extender la extremidad anterior izquierda a través de la ranura, y llevar la almendra cortada en cubitos hacia la boca sin dejarla caer. Se determinó que va a ser una falla un caso en donde un ratón sacudió la almendra cortada en cubitos, un caso en donde un ratón dejó caer la almendra cortada en cubitos antes de llevarla hacia la boca, un caso en donde un ratón extendió la extremidad

anterior a través de la ranura sin tocar la almendra cortada en cubitos, o un caso en donde un ratón tomó la almendra cortada en cubitos con la lengua. Se calculó la relación del número de ensayos exitosos con respecto al número total de
5 ensayos como la tasa de éxito, y solamente los individuos que tuvieron una tasa de éxito mayor que 25 % en el día 4 fueron utilizados para la siguiente prueba.

Se utilizó colagenasa (colagenasa IV-S, Sigma Aldrich, C5138) para inducir una hemorragia desde la cápsula
10 interna.

Solamente los individuos que tuvieron una tasa de éxito de mayor que 25 % en el día final del aprendizaje motor fueron lesionados.

Cada uno de los ratones fue anestesiado
15 generalmente con isoflurano. El ratón anestesiado fue fijado sobre un aparato estereotáxico cerebral, y se hizo una incisión en el cuero cabelludo a lo largo de la línea media para exponer los huesos parietales. Una posición 2.2 mm hacia el lado derecho de la cabeza desde el bregma y una posición
20 de 1.0 mm hacia la parte trasera de la cabeza desde el bregma fueron trazadas con un marcador de la piel. Los huesos parietales fueron removidos circularmente alrededor de los puntos trazados con un trépano eléctrico (diámetro: 2.3 mm). Se insertó una microjeringa (calibre 35) a una profundidad de
25 3.5 mm en el centro del sitio desde el cual se removieron los

huesos parietales, y se dejó durante 5 minutos, y luego una cantidad total de 0.5 μ l de colagenasa (colagenasa IV-S, Sigma Aldrich, C5138) disuelta en una solución salina fisiológica y diluida hasta una concentración de 0.03 mg/ml fue inyectada a una velocidad de flujo de 0.1 ml por minuto. Después de la inyección, la microjeringa se dejó durante 7 minutos, y luego se retiró. Después del retiro, se suturó el cuero cabelludo y se dejó que el ratón se recuperara de la anestesia. Para el individuo inmediatamente después de la inducción de la hemorragia de una cápsula interna, se colocó alimento suavizado con humedad cerca del animal para facilitar la ingesta de alimento y agua.

Se evaluó la función motora de la extremidad anterior 7, 14 y 21 días después de la inducción de la hemorragia de una cápsula interna, utilizando el mismo método que en el aprendizaje motor, y se determinó el valor promedio de las tasas de éxito como el resultado de la función motora después de la hemorragia de una cápsula interna.

Después de la finalización de la evaluación 21 días después de la inducción de la hemorragia de una cápsula interna, el compuesto de prueba fue administrado oralmente una vez al día. Los ratones fueron asignados aleatoriamente a los grupos. Se preparó una solución del Compuesto A (2 mg/ml) disuelta en agua destilada como la solución que va a ser administrada. La dosis de la solución del Compuesto A fue de

10 ml/kg. Se administró el agua destilada en un grupo de control.

El entrenamiento se llevó a cabo todos los días a partir desde 3 días después de la administración inicial del compuesto de prueba. Para el entrenamiento, se colocó una pizca de almendras cortadas en cubitos en la posición de la ranura en la placa de alimentación localizada fuera del aparato de prueba, y se les permitió a los ratones explorarlo libremente durante 30 minutos. El entrenamiento se llevó a cabo después de 1 hora de la administración del compuesto de prueba.

Se evaluó la función motora de la extremidad anterior, 31, 38, 45, 52, 59 y 63 días después de la inducción de la hemorragia de una cápsula interna, utilizando el mismo método de evaluación que en el aprendizaje motor, y se calculó la tasa de éxito. Se determinó una tasa de recuperación relativa con la tasa de éxito en el día final del aprendizaje motor (antes de la hemorragia de una cápsula interna) que está definida como 1, y el valor promedio de las tasas de éxito después de 7, 14 y 21 días (7 a 21 días) desde la inducción de la hemorragia de una cápsula interna que es definido como 0. Como las tasas de éxito después de 45 a 63 días, se utilizó el valor medio después de 45, 52, 59 y 63 días. Los resultados se muestran en la figura 2.

El grupo entrenado y administrado con el Compuesto

A (●) mostró una tasa de recuperación relativa mucho mayor, comparado con el grupo de control (▲) (figura 2).

Ejemplo de prueba 3. Se examinó la acción de mejorar el efecto de la recuperación obtenida con el entrenamiento
5 semejante a la rehabilitación de la función de la extremidad superior perdida después de la lesión cerebral, utilizando modelos de monos cynomolgus con hemorragia de una cápsula interna.

Se utilizaron dos monos cynomolgus machos (Tsukuba
10 Primate Research Center, Nacional Institute of Biomedical Innovation) en la prueba. Los monos cynomolgus fueron criados en una jaula de reproducción para los monos del viejo mundo (largo x ancho x altura; 79 x 47 x 80 cm) en la que tuvieron libre acceso a alimento y agua, bajo un ciclo de luz-
15 oscuridad de 12 horas (período de luz: 7:00-19:00, período de oscuridad: 19:00-7:00).

El aprendizaje motor y una evaluación función del miembro superior se llevaron a cabo haciendo que los monos cynomolgus tomaran la alimentación proporcionada en el frente
20 de la jaula de crianza. Una pieza cuadrada de manzana de 3.5 o 7 mm se utiliza como alimento para su uso en la evaluación.

Con el fin de permitir que los monos cynomolgus se adapten a la del aparato de ensayo, y determinar la mano dominante de cada uno de los individuos, se proporcionó una
25 pieza cuadrada de 7 mm de manzana fijada a una punta de la

aguja en el centro de la cara delantera de la jaula, y se observó el comportamiento de los monos cynomolgus que toman la alimentación. La mano más a menudo usada en un total de 150 ensayos (30 ensayos al día durante 5 días) se determinó
5 como su mano dominante.

Con el fin de permitir que los monos cynomolgus aprendan a tomar la alimentación proporcionada con su mano dominante, un procedimiento de aprendizaje motor se llevó a cabo 5 días a la semana durante 4 semanas (para un
10 total de 20 días). El aprendizaje motor se realizó utilizando los siguientes seis tareas para su uso en la evaluación de la función del miembro superior y la capacitación de rehabilitación similares. En los días de aprendizaje, los monos cynomolgus llevaron a cabo las tareas en estado de
15 ayuno.

Tarea A: El aparato mostrado en la Fig. 3 se instaló en la parte frontal de la jaula de crianza, y el tablero de Kluver que se muestra en la Fig. 4 se ha instalado justo enfrente de la ranura en el aparato. La posición en
20 donde se proporcionó a la alimentación en el tablero de Kluver fue la posición más próxima a la hendidura. Se observó el comportamiento de los monos cynomolgus extendiendo su mano a través de la ranura para tomar la alimentación de un agujero abierto en el tablero de Kluver. Una pieza cuadrada
25 de manzana de 3.5 mm se utiliza como alimento para su uso en

la evaluación. Los ensayos se llevaron a cabo 20 veces cada uno en el orden de un lugar sin un agujero (la marca de la cruz en la Fig. 4), la cavidad grande y la cavidad pequeña.

Tarea B: El aparato de prueba mostrado en la figura 3 (para la mano izquierda en la figura 3) fue instalado sobre la cara frontal de la jaula de reproducción, y se observó el comportamiento del mono cynomolgus extendiendo su mano a través de la ranura en el aparato para tomar el alimento colocado en las posiciones a, b y c mostradas en la figura 3. Se utilizó una pieza de manzana cuadrada de 7 mm como el alimento para su uso en la evaluación. Se llevaron a cabo veinte ensayos en cada una de las posiciones, es decir, un total de 60 ensayos.

Tarea C: El aparato mostrado en la figura 5 fue instalado sobre la cara frontal de la jaula de reproducción, y una pieza de manzana cuadrada de 7 mm fijada a una punta de la aguja fue provista horizontalmente a través de un orificio abierto en el aparato. Se utilizaron los seis orificios mostrados por los círculos continuos en la figura 5 para la mano derecha, y se utilizaron los seis orificios mostrados por los círculos punteados en la figura 5 para la mano izquierda. Se utilizó una pieza de manzana cuadrada de 7 mm como el alimento para su uso en la evaluación. Se observó el comportamiento del mono cynomolgus tomando el alimento desde los orificios. Se llevaron a cabo diez ensayos en cada uno de

los orificios, es decir, un total de 60 ensayos.

Tarea D: Una pieza de manzana cuadrada de 7 mm fijada a una punta de la aguja fue provista horizontalmente desde la cara frontal de la jaula de reproducción. Se observó el comportamiento del mono cynomolgus tomando el alimento. Se llevaron a cabo un total de 30 ensayos.

Tarea E1: Una pieza de manzana cuadrada de 7 mm fijada a una punta de la aguja a través de un tubo acrílico fue provista horizontalmente, como se muestra en la figura 6. Se observó el comportamiento del mono cynomolgus tomando el alimento desde el tubo acrílico. Se llevaron a cabo un total de 30 ensayos.

Tarea E2: Se formó una ranura en una punta de un tubo acrílico del mismo tipo que aquel utilizado en E1, como se muestra en la figura 7, y una pieza de manzana cuadrada de 7 mm fijada a una punta de la aguja fue provista como en la tarea E1. Se observó el comportamiento del mono cynomolgus tomando el alimento a través de la ranura en el tubo acrílico. Se llevaron a cabo un total de 30 ensayos.

Se determinó que va a ser exitoso un caso en donde el mono cynomolgus llevó el alimento hacia la jaula con su mano dominante sin dejarlo caer en un solo ensayo. Se determinó un caso que va a ser una falla en donde el mono cynomolgus utilizó su mano no dominante, o no pudo tomar el alimento incluso después de que es provisto durante 10

segundos. En donde el mono cynomolgus no pudo tomar el alimento incluso después de que habían transcurrido 10 segundos después de que el alimento fue provisto, el alimento fue reemplazada con alimento fresco antes de proceder a un
5 ensayo subsiguiente. El valor promedio de las tasas de éxito durante los dos días finales (la relación de los ensayos exitosos con respecto al número total de ensayos) fue determinado como el resultado del aprendizaje motor.

La lesión cerebral inducida por la hemorragia de
10 una cápsula interna fue inflingida sobre los individuos que habían completado el aprendizaje motor.

La MRI se llevó a cabo en el día antes de que se prepararan los modelos con hemorragia de una cápsula interna. La MRI se llevó a cabo tranquilizando al mono cynomolgus a
15 través de una inyección intramuscular de clorhidrato de ketamina y sulfato de atropina, seguido por el paso de un tubo hacia la tráquea, y fijando la cabeza con una unidad estereotáxica mientras que se observaron los signos vitales (presión arterial, saturación de oxígeno y pulso) bajo
20 anestesia por inhalación con isoflurano.

Se utilizó colagenasa (colagenasa IV-S, Sigma Aldrich, C5138) para inducir la hemorragia desde la cápsula interna.

Llevando a cabo la MRI para la navegación y
25 refiriéndose a una imagen ponderada T1, se identificó la

extremidad posterior de la cápsula interna contralateral a la mano dominante. Se hizo una incisión en la piel con un diámetro de aproximadamente 3 cm en la parte superior de la cabeza. A partir de la craneotomía hasta la identificación de la duramadre, se administró manitol a través de la vena yugular. Se perforó un sitio del cráneo para la inserción de una microjeringa para remover una porción del cráneo que mide aproximadamente 10 mm en la dirección anteroposterior y 5 mm de ancho. Se completó la administración de manitol, y se insertó la microjeringa para inyectar 3 μ l de 200 U/l de colagenasa mientras que la posición y la profundidad están siendo observadas con el sistema de navegación desde arriba de la duramadre expuesta. Se definió el centro como que está 3 mm posterior a la punta del surco central e inmediatamente arriba de la parte superior del lado interior del putamen, y se inyectó la colagenasa en los 9 puntos en las direcciones anteroposterior y vertical con respecto al centro. Después de la inyección, se aplicó Francetin sobre la duramadre, y se suturaron la fascia y la piel.

El primer día, 3 a 5 días, 7 días y 14 días después de la inducción de la hemorragia de una cápsula interna, se llevó a cabo la MRI, y se estimó el volumen lesionado del cerebro provocado por la hemorragia de una cápsula interna para confirmar que no existió una diferencia significativa en el volumen lesionado.

Uno a 14 días después de la inducción de la hemorragia de una cápsula interna, hasta que el uso de la extremidad superior paralizada fue observado, mientras que el comportamiento libre del mono cynomolgus dentro de la jaula
 5 está siendo observado, se hizo que el mono cynomolgus efectuara movimientos de sujeción, flexión/extensión pasiva, cada uno durante 15 minutos, para prevenir el desuso de la extremidad superior paralizada.

Uno de los dos monos cynomolgus lesionados machos
 10 padeció la administración del Compuesto A y el entrenamiento semejante a la rehabilitación. El otro mono cynomolgus no se sometió a ninguna administración del Compuesto A, pero se observaron el transcurso de la recuperación espontánea después de la inducción de la hemorragia de una cápsula
 15 interna y la recuperación a través del entrenamiento semejante a la rehabilitación.

La prueba se llevó a cabo para los grupos organizados como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3

20

Compuesto de Prueba	Ruta/Veces de Administración	Solvente	Dosis	Entrenamiento	Número de Monos
-	Intramuscular/Una vez al día	Inyección de Glucosa al 5 % de Otsuka	-	Sí	1
Compuesto A			3 mg/kg/tiempo	Sí	1

25

Una pieza de manzana cuadrada de 7 mm fijada a una

punta de la aguja fue provista desde la cara frontal de la jaula, y se observó si el mono cynomolgus fue capaz de alcanzar la manzana voluntariamente. Desde el día siguiente al día en el cual se observó el alcance voluntario con la
5 extremidad superior paralizada, el alimento fue provisto en el lugar sin un orificio sobre el tablero de Kluver (figura 4), y se observó si el mono cynomolgus fue capaz de alcanzar voluntariamente el alimento con la extremidad superior paralizada. El día en el cual se observó el alcance
10 voluntario hasta el tablero de Kluver con la extremidad superior paralizada se definió como el día 0 del uso de la extremidad superior paralizada, y desde el día siguiente (después de un día del uso de la extremidad superior paralizada), se llevaron a cabo una evaluación de la función
15 motora de la extremidad superior, la administración del Compuesto A y el entrenamiento semejante a la rehabilitación.

Todos los días en la mañana después de un día desde el primer uso de la extremidad superior paralizada, se llevaron a cabo las mismas tareas que aquellas descritas
20 anteriormente en el aprendizaje motor como la evaluación de la función de la extremidad superior. Un video para evaluar si cada ensayo fue exitoso o no fue grabado utilizando una videocámara digital.

Desde un día después de la primera utilización de
25 la extremidad superior paralizada hasta el complemento de la

prueba, el Compuesto A se administró por vía intramuscular una vez al día cada día por la tarde, después de la evaluación de la función motora de las extremidades superiores. Una solución del Compuesto A (15 mg/ml) disuelto
5 en inyección de glucosa al 5% de Otsuka se utilizó como la solución que va a ser administrada, y la dosis del mismo fue de 0.2 ml/kg.

En el entrenamiento semejante a la rehabilitación, las mismas tareas que aquellas descritas anteriormente en el
10 aprendizaje motor se llevaron a cabo todos los días hasta la finalización de la evaluación, desde el día siguiente al día en el cual el mono cynomolgus fue capaz de alcanzar voluntariamente el aparato de tarea. El individuo administrado con el compuesto A padeció el entrenamiento
15 semejante a la rehabilitación durante 2 horas después de la administración.

Del vídeo grabado, se observaron con detalle los movimientos de la mano tomando el alimento, y se hizo la evaluación en cuanto a que si cada ensayo fue exitoso o no.

20 Después de la lesión cerebral, se observó una tendencia notable a la recuperación en el individuo en donde la administración del Compuesto A y el entrenamiento semejante a la rehabilitación se llevaron a cabo. Además, en este individuo, se observó la sujeción precisa semejante a
25 aquella antes de la lesión cerebral después del comienzo del

entrenamiento semejante a la rehabilitación. En el individuo en donde cualquier administración del Compuesto A no fue llevada a cabo, la recuperación posterior al trastorno fue limitada incluso después de que comenzó el entrenamiento
5 semejante a la rehabilitación, y no se observó la sujeción precisa.

Ejemplo de preparación 1

Una mezcla de 50 mg del Compuesto A, 60 mg de lactosa, 60 mg de Ceolus® PH-302 (fabricado por Asahi Kasei
10 Chemicals Corporation), 4 mg de Kollidon® CL (fabricado por BASF Corporation) y 1 mg de estearato de magnesio se mezcló y se convirtió en tabletas redondas con un diámetro de 7 mm, cada una teniendo un peso de 175 mg, para obtener las tabletas que contienen 50 mg del Compuesto A.

15 Ejemplo de preparación 2

Una mezcla de 50 mg del Compuesto A, 60 mg de D-manitol, 39 mg de Almidón 1500 (fabricado por Colorcon Corporation) y 1 mg de estearato de magnesio fue mezclada, y se llenaron cápsulas de gelatina del #4 con 150 mg del
20 material resultante por cápsula para obtener las cápsulas.