

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 454 268**

51 Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 36/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2008 E 08787851 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 2124961**

54 Título: **Nueva composición a base de oxima de colest-4-en-3-ona**

30 Prioridad:

28.03.2007 FR 0702247

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

10.04.2014

73 Titular/es:

**TROPHOS (100.0%)
Parc Scientifique Luminy, Luminy Biotech
Entreprises Case 931
13288 Marseille Cedex 9, FR**

72 Inventor/es:

**DROUOT, CYRILLE y
BERNA, PATRICK**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

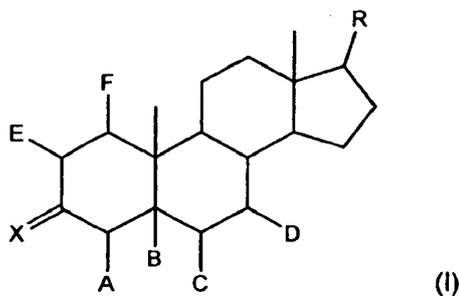
ES 2 454 268 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

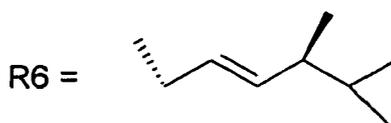
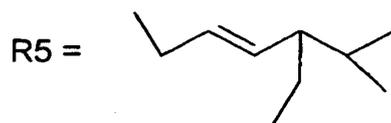
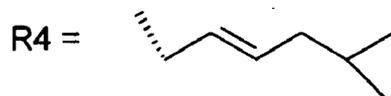
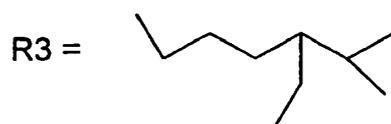
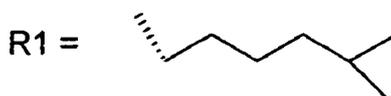
Nueva composición a base de oxima de colest-4-en-3-ona

La presente solicitud se refiere a una composición, particularmente a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula 1



en la que X representa un grupo =N-OH,

R representa un grupo elegido entre



10

A representa un átomo de hidrógeno o junto con B un enlace carbono-carbono

15 B representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o junto con A un enlace carbono-carbono,

C representa un átomo de hidrógeno o junto con D un enlace carbono-carbono,

D representa un átomo de hidrógeno o junto con C un enlace carbono-carbono,

E representa un átomo de hidrógeno o junto con F un enlace carbono-carbono,

F representa un átomo de hidrógeno o junto con E un enlace carbono-carbono,

20 o uno de sus ésteres, particularmente de la oxima de colest-4-en-3-ona.

Más precisamente, la invención se refiere a una composición, particularmente a una composición farmacéutica, administrable oralmente que contiene un compuesto tal como se describe anteriormente y al menos un aceite elegido entre aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de algodón o una mezcla de triglicéridos de

cadena media (como por ejemplo ESTASAN®, MYGLIOL®), o una mezcla de estos diferentes aceites. De preferencia, se utilizará en aceite de sésamo.

5 Los compuestos de fórmula I, particularmente la oxima de colest-4-en-3-ona como por ejemplo los descritos en la solicitud internacional WO 2004/082581, son generalmente muy insolubles en medio acuoso. Con tales principios activos, las dificultades aparecen durante la puesta a punto de formulaciones químicamente y físicamente estables.

Ahora bien, estos compuestos son potenciales compuestos citoprotectores y son potencialmente utilizables como medicamento, particularmente como medicamentos utilizables en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

10 Se comprende por tanto que existe una necesidad real de una composición, particularmente de una composición farmacéutica, administrable oralmente que contenga al menos un compuesto de fórmula I, particularmente la oxima de colest-4-en-3-ona, solubilizado o en suspensión, de tal forma que el compuesto sea absorbido a nivel gastrointestinal.

La composición farmacéutica según la invención se ha elaborado en función de los siguientes criterios:

- estabilidad química importante en el tiempo de los compuestos según la invención;
- 15 • concentración en activo en disolución/suspensión la más elevada posible;
- disolución aceitosa simple y poco costosa en producción industrial;
- administración posible por una sonda enteral;
- gusto aceptable o mascable por aromas clásicos;
- administración posible a niños o recién nacidos;
- 20 • viscosidad controlada que permite el rellenado de formas farmacéuticas orales sólidas.

Por «composición farmacéutica», se entiende en la presente invención, una composición cuyos componentes son farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando se considera una administración oral, los componentes son apropiados o aceptables para una administración oral.

25 Siendo los compuestos de fórmula I, particularmente la oxima de colest-4-en-3-ona débilmente solubles en agua, la solicitante ha realizado un estudio con el fin de determinar los excipientes que permiten su solubilización o su puesta en suspensión, respetando los criterios listados anteriormente.

30 La solicitante ha descubierto que los productos descritos en esta solicitud presentan un muy buen comportamiento con el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de soja, el aceite de algodón o una mezcla de triglicéridos de cadena media (ESTASAN®, MYGLIOL® o equivalente) que dan de forma inesperada resultados mucho mejores que en presencia de otros aceites ensayados, hasta el punto de poder preparar una disolución suficientemente concentrada que faculta una preparación farmacéutica que presenta las siguientes ventajas:

- estabilidad química óptima;
- concentración en activo solubilizada elevada;
- disolución aceitosa simple y poco costosa en producción industrial;
- 35 • utilización posible para una administración por una sonda enteral;
- gusto aceptable;
- adaptación ideal para una forma pediátrica.

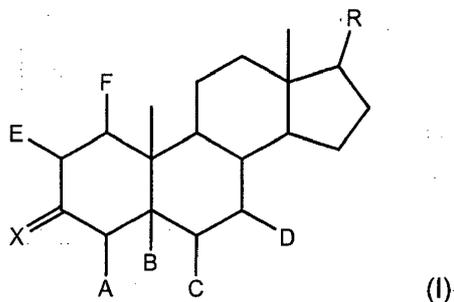
Por otra parte, estas propiedades permiten también la preparación de disoluciones o suspensiones que pueden estar presentes en forma de cápsulas blandas o duras.

40 La carga por cápsula puede ser importante lo que minimiza el número de cápsulas por ingesta diaria.

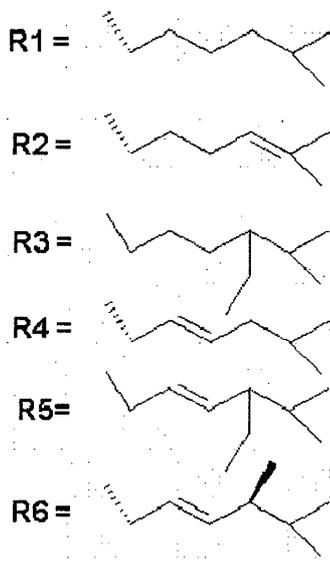
Una solubilización y puesta en suspensión óptima del principio activo se han obtenido cuando la composición comprende como principio activo al menos un compuesto de fórmula I, particularmente la oxima de la colest-4-en-3-ona y un aceite elegido entre los aceites siguientes: aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de algodón, mezcla de triglicéridos de cadena media comercial ESTASAN®, MYGLIOL® o equivalente.

Así, en su primer objeto, la invención se refiere a una composición, particularmente una composición farmacéutica, caracterizada por que comprende al menos:

+ un compuesto de fórmula I



- 5 en la que X representa un grupo =N-OH,
R representa un grupo elegido entre



- 10 A representa un átomo de hidrógeno o junto con B un enlace carbono-carbono
B representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o junto con A un enlace carbono-carbono,
C representa un átomo de hidrógeno o junto con D un enlace carbono-carbono,
D representa un átomo de hidrógeno o junto con C un enlace carbono-carbono,
E representa un átomo de hidrógeno o junto con F un enlace carbono-carbono,
15 F representa un átomo de hidrógeno o junto con E un enlace carbono-carbono,
o uno de sus ésteres, y

+ un aceite elegido entre el aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de algodón, o una mezcla de triglicéridos de cadena media (ESTASAN®, MYGLIOL® o equivalente) o una mezcla de estos diferentes aceites.

- 20 De forma preferida, el aceite utilizado se elige entre el aceite de sésamo, aceite de oliva o aceite de soja, de preferencia aceite de sésamo.

Preferentemente según la invención, el compuesto de fórmula I se puede elegir entre la oxima de la colest-4-en-3-ona, la oxima de colest-3-ona, la oxima de colest-1,4-dien-3-ona, muy preferentemente la oxima de la colest-4-en-3-ona,

o uno de sus ésteres.

Estos compuestos se describen en la solicitud internacional publicada el 30 septiembre 2004 con el número WO 2004/082581.

5 Según la invención, el compuesto puede estar presente en la composición farmacéutica bien en forma disuelta, que se puede utilizar particularmente en sondas enterales o en forma pediátrica, se trata entonces de una disolución, bien en forma de suspensión que comprende el activo solubilizado (concentración saturante) y el activo en forma sólida, que permite minimizar el volumen de la forma farmacéutica para una dosis dada obteniendo así una mejor aceptación por el paciente.

En esta composición, el compuesto está presente ventajosamente en dosis fisiológicamente eficaces o que representan un submúltiplo de la dosis eficaz.

10 Según la invención, el compuesto puede estar presente en la composición en una cantidad que va de 10 a 200 mg/ml en disolución, preferentemente de 25 a 150 mg/ml), o en una cantidad que va de 30 a 500 mg/ml en suspensión, preferentemente de 50 a 400 mg/ml.

15 La composición según la presente invención se puede administrar por vía oral en una forma galénica apropiada tal como una cápsula de gelatina dura o una cápsula blanda o también una disolución bebible o una suspensión bebible de viscosidad más o menos importante.

La composición según la presente invención puede utilizarse en los mamíferos, más precisamente en el ser humano.

Las composiciones utilizadas por vía oral se pueden presentar en forma de cápsulas u otra forma sólida que puede contener una fase lipídica de disolución bebible o de suspensión bebible, o ingerible.

20 Las cantidades de los diferentes constituyentes de las composiciones según la invención son las clásicamente utilizadas en los campos considerados.

De forma conocida, la composición de la invención puede contener igualmente adyuvantes habituales en los campos considerados, tales como por ejemplo conservantes, antioxidantes, pigmentos y materia colorantes, espesantes, tensioactivos, edulcorantes, agentes que estabilizan las partículas de activos.

25 Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las clásicamente utilizadas en los campos considerados y, por ejemplo, de 0,0001 % a 10 % del peso total de la composición. Estos adyuvantes se introducen en la fase grasa.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin, sin embargo, limitarla.

Ejemplo 1: comparación de la estabilidad de la oxima de colest-4-en-3-ona en diferentes aceites

30 La estabilidad de la oxima de colest-4-en-3-ona se ha ensayado en 12 aceites diferentes. El compuesto se añade al aceite a una concentración de 15 mg/ml en forma de polvo micronizado, y la mezcla se coloca 15 días en una estufa a 60°C. La cantidad de impureza se mide en la suspensión, se diluye de forma que se encuentre a una concentración de compuestos de $2,510^{-4}M$, por HPLC UV a 255 nm. La impureza principal obtenida es la colestenoa. Pueden aparecer también otras impurezas, algunas conocidas (y de las cuales se sabe que son estables), mientras que otras impurezas aparecidas con desconocidas, y de las cuales no se conoce por tanto el potencial de toxicidad o de estabilidad.

35 Las estabilidades se indican en la tabla siguiente. El producto se considera como muy estable (++, muy estable) en un aceite dado si después de 15 días de incubación en estufa a 60°C, el porcentaje del aire total bajo la curva del cromatograma obtenido medido correspondiente a los picos de productos de degradación de la oxima de colest-4-en-3-ona representa menos de 1%, y son productos conocidos, estables. El producto se considera como estable (+, estable) en un aceite dado si después de 15 días pasados en estufa a 60°C, el porcentaje del aire total bajo la curva del cromatograma obtenido medido correspondiente a los picos de productos de degradación de la oxima de colest-4-en-3-ona representa menos de 1%, pero corresponde a productos de degradación desconocidos. El producto se considera como inestable (-, inestable) en un aceite si después de 15 días pasado en estufa a 60°C, el porcentaje del aire total bajo la curva del cromatograma obtenido medido correspondiente a los picos de productos de degradación de la oxima de colest-4-en-3-ona representa más de 1%.

	Estabilidad
aceite de sésamo	++
aceite de oliva	++
aceite de soja	++

	Estabilidad
aceite de algodón	++
Mezcla de triglicéridos de cadena media (ESTASAN®, MYGLIOL®)	++
aceite de ricino	+
aceite de aráquido	+
aceite de colza	+
aceite de maíz	-
aceite de almendra	-
aceite de girasol	-
Ácido oleico	-

(-) : inestabilidad principal del producto en el aceite ensayado, con liberación de más de 1% de productos de degradación, en 2 semanas a 60°C.

5 (+) : compuesto estable en el aceite ensayado, con liberación de menos de 1% de productos de degradación desconocidos, en dos semanas a 60°C.

(++) : compuesto muy estable en el aceite ensayado, con liberación de menos de 1% de productos de degradación conocidos, estables en dos semanas a 60°C.

10 Conclusión : los aceites preferidos son los que degradan menos la oxima de colest-4-en-3-ona en las mezclas en el transcurso del tiempo. Se trata del aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de algodón, mezcla de triglicéridos de cadena media (ESTASAN®, MYGLIOL®), aceite de ricino, aceite de aráquido y aceite de colza. El aceite de maíz, el aceite de almendra, el aceite de girasol y el aceite oleico dan en cuanto a ellos resultados insatisfactorios. Entre los aceites con los que se obtienen menos productos de degradación, se prefieren los que se degradan en compuestos identificados y de los que se sabe que son estables en el tiempo (resultados no mostrados). En esta clasificación, los aceites mejores son el 'aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de soja,

15 el aceite de algodón y la mezcla de triglicéridos de cadena media (ESTASAN®, MYGLIOL®). Entre éstos, el aceite de sésamo, el aceite de oliva y el aceite de soja son preferidos, porque presentan el gusto más aceptable entre el conjunto de los 5 aceites preferidos. El aceite de sésamo es el aceite preferido entre estos tres aceites porque permite la estabilidad más elevada de la oxima de colest-4-en-3-ona.

Ejemplo 2: comparación de la solubilidad de la oxima de colest-4-en-3-ona en agua y en diferentes aceites.

20 Se han realizado ensayos con el fin de poner en evidencia la solubilidad máxima de la oxima de colest-4-en-3-ona en agua y en los diferentes aceites retenidos después del ensayo de estabilidad (ejemplo 1).

	solubilidad máxima (mg/ml)
Agua	0,001
aceite de sésamo	35
aceite de oliva	40
Soja	30
Algodón	28
Mezcla de triglicéridos de cadena media (ESTASAN®, MYGLIOL®)	45

	solubilidad máxima (mg/ml)
Ricino	< 15
Aráquido	< 15
Colza	< 15

La mejor solubilidad se ha obtenido con la mezcla de triglicéridos de cadena media (ESTASAN®, MYGLIOL®), seguido de los aceites de oliva, de sésamo y de soja.

Ejemplo 3 : Se ha realizado la composición siguiente

Componente:	Peso %
Oxima de colest-4-en-3-ona	43,4
aceite de sésamo refinado*	50,8
Adyuvante tensioactivo: lecitina de soja	1,0
Adyuvante espesante: mezcla de aceites vegetales hidrogenados NF tipo II**	4,8
* según las normas de la farmacopea europea	
** según las normas de la farmacopea de los Estados Unidos	

5

La composición se encapsula, de preferencia en cápsulas blandas, y se presente por tanto en forma sólida. La ventaja de esta composición es la cantidad importante de compuesto puesto en suspensión por cápsula, lo que limita el volumen de ingesta. No hay necesidad de aromatizar la mezcla antes de la encapsulación, ya que la mezcla tiene un gusto aceptable.

- 10 Las cápsulas que contienen esta composición (165 mg de oxima de colest-4-en-3-ona por cápsula) se han almacenado en botellas plásticas cerradas por un tapón plástico no hermético (50 cápsulas por botella) a 40°C y 75% de humedad durante 1 y 2 meses. Después de 1 y 2 meses, la composición es estable ya que el nivel de impurezas nuevamente aparecido es inferior al 1% total.

Ejemplo 4: Se ha realizado la composición siguiente

- 15 El compuesto oxima de colest-4-en-3-ona se disuelve a 30 mg/ml en aceite de sésamo. La composición así obtenida se presenta en forma de una disolución.

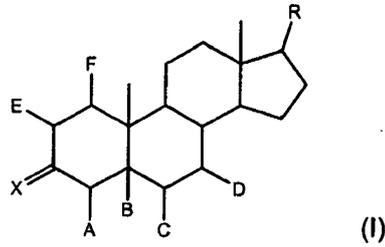
- 20 Esta composición líquida es particularmente interesante por que es generalmente más fácil de tragar que una cápsula, la dosis puede ser fácilmente adaptada pipeteando el volumen necesario. La mezcla no necesita ni aromatización, ni adición de edulcorante, porque el gusto es aceptable. Esta composición presenta la ventaja de ser simple y poco costosa. Además, corresponde a los criterios farmacéuticos descritos para una forma pediátrica y por lo tanto se puede utilizar en estas poblaciones o para poblaciones más ancianas que no pueden ser alimentadas más que por sonda enteral.

La composición es particularmente estable después de al menos 2 semanas a 40°C ya que el nivel de impurezas nuevamente aparecido es inferior al 1 % total. Es estable igualmente a 60°C.

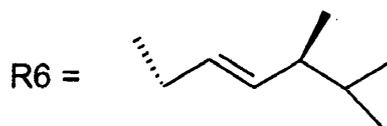
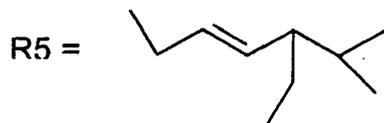
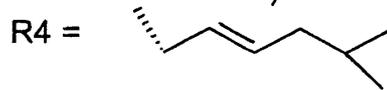
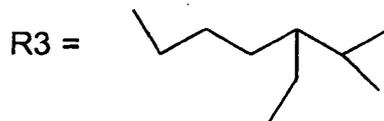
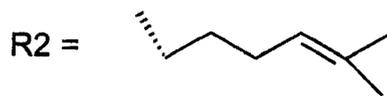
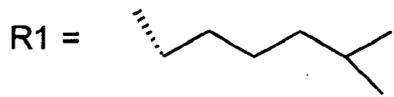
25

REIVINDICACIONES

1. Composición, particularmente composición farmacéutica, caracterizada por que comprende al menos:
+ un compuesto de fórmula I



5 en la que X representa un grupo =N-OH,
R representa un grupo elegido entre



10

A representa un átomo de hidrógeno o junto con B un enlace carbono-carbono

B representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o junto con A un enlace carbono-carbono,

C representa un átomo de hidrógeno o junto con D un enlace carbono-carbono,

15 D representa un átomo de hidrógeno o junto con C un enlace carbono-carbono,

E representa un átomo de hidrógeno o junto con F un enlace carbono-carbono,

F representa un átomo de hidrógeno o junto con E un enlace carbono-carbono,

o uno de sus ésteres, y

20 + un aceite elegido entre el aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de algodón, o una mezcla de triglicéridos de cadena media (ESTASAN®, MYGLIOL®) o una mezcla de estos diferentes aceites.

2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el aceite se elige entre el aceite de sésamo, el aceite de oliva y el aceite de soja.

3. Composición según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada por que el aceite es aceite de sésamo.
4. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el compuesto de fórmula I se elige entre la oxima de la colest-4-en-3-ona, la oxima de colestan-3-ona, la oxima de colest-1,4-dien-3-ona.
5. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el compuesto de fórmula I se elige entre la oxima de la colest-4-en-3-ona, o uno de sus ésteres.
6. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el compuesto está presente en la composición en forma de disolución en una cantidad que va de 10 a 200 mg/ml.
7. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que el compuesto está presente en la composición en forma de suspensión en una cantidad que va de 30 a 500 mg/ml.
- 10 8. Composición que comprende el compuesto oxima de colest-4-en-3-ona y el aceite de sésamo.
9. Composición que comprende el compuesto oxima de colest-4-en-3-ona, aceite de sésamo, lecitina de soja y una mezcla de aceites vegetales hidrogenados.