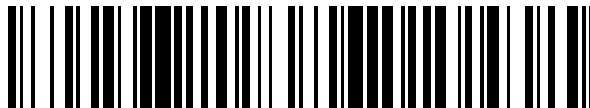


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 359**

51 Int. Cl.:

A61P 9/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/232 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2010 E 10740690 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2464335**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un éster de DHA destinada a ser administrada por vía parenteral**

30 Prioridad:

11.08.2009 FR 0955612

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2016

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**LEVERD, ELIE;
VAN HOOGEVEST, PETER;
KUNG, ELSA y
LEIGH, MATHEW**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 566 359 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende un éster de DHA destinada a ser administrada por vía parenteral.

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende un éster de ácido docosahexaenoico.

10 Los ácidos grasos omega 3 son unos ácidos grasos poliinsaturados, que se encuentran particularmente en las algas, los pescados grasos (salmón, caballa, sardina, atún), la colza, la nuez, la soja, etc. Como regla general, la clasificación de los ácidos grasos $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$ se basa en la longitud de la cadena carbonada (corta para $n = 2$ a 4, media para $n = 6$ a 8 y larga para n igual o > 10), el número de dobles enlaces (insaturado, mono o poliinsaturado) y la posición de los dobles enlaces partiendo del carbono del grupo carboxilo. El sistema de referencia ω indica, por su parte, la longitud de la cadena carbonada, el número de dobles enlaces y la posición del doble enlace más cercano del carbono ω partiendo de este carbono ω que es, por definición, el último carbono de la cadena, el más alejado del grupo carboxilo.

Los ácidos grasos principales del grupo omega ω 3 son:

- 20
- ácido linolénico 18:3 (9, 12, 15) o ALA
 - ácido eicosapentaenoico 20:5 (5, 8, 11, 14, 17) o EPA
 - ácido docosahexaenoico 22:6 (4, 7, 10, 13, 16, 19) o DHA

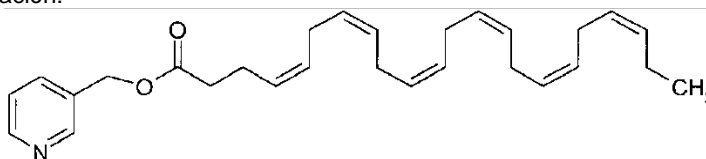
Los ácidos grasos omega 3 proporcionan numerosos efectos beneficiosos para la salud humana.

- 25 La solicitud de patente WO 01/46115 A1 recuerda los beneficios de una dieta a base de aceite de pescado, rica en EPA y DHA, para reducir accidentes cardiovasculares. Se menciona una forma parenteral de EPA y DHA, en forma de suspensión de partículas globulares obtenida mediante unos métodos bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo diluyendo un tensioactivo detergente no iónico en agua, calentándolo y añadiendo el éster de DHA y de EPA. Esta solicitud también describe unas emulsiones destinadas a una administración intravenosa que contienen aceite de soja y unos triglicéridos por la cita de la publicación en la página 8 línea 2 (Billman *et al.* 1997 Lipids 32 1161-1168).

35 Sin embargo, es difícil obtener mediante un procedimiento de este tipo unas formulaciones parenterales estables listas para su uso, o para reconstituir a partir de la forma liofilizada, cuyo tamaño medio de partículas es inferior a 100 nm, que permite la incorporación de una gran cantidad de principio activo y que no contiene una proporción excesivamente alta de tensioactivo que puede resultar tóxica a largo plazo.

40 Entre los ésteres de DHA, el éster nicotínico o ácido piridin-3-ilmetil-cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico es un éster muy interesante a nivel terapéutico.

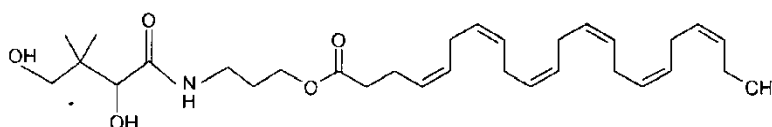
La fórmula desarrollada del éster nicotínico de DHA o ácido piridin-3-olmetil-cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico se proporciona a continuación:



- 45 El peso molecular es 419,60 g, correspondiente a $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_2$.

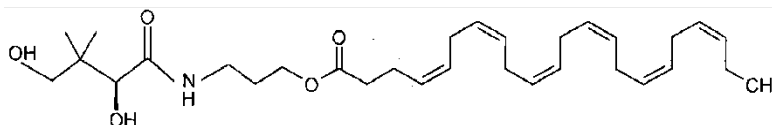
Es un compuesto muy lipofílico (Log P de aproximadamente 7), cuya solubilidad en equilibrio en el agua es $< 1 \mu\text{g/ml}$. Por lo tanto es particularmente difícil de formular para administración parenteral.

- 50 Otro éster de DHA particularmente interesante es el éster panténico de DHA, de nominado de otra forma docosahexaenoato de pantenilo, en particular el monoéster panténico de DHA 2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutanamido) propil docosa 4,7,10,13,16,19-hexanoato, que tiene la siguiente fórmula A:



- 55 o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, diaestereoisómeros, o sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas.

Más particularmente, el éster puede ser el monoéster panténico de DHA de fórmula B siguiente:



5 denominado de otra forma "éster DHA de D-pantenol".

Estos ésteres son muy eficaces por ejemplo en el tratamiento de la fibrilación auricular como se indica en el descripción WO 2007/147899. Actúan como un pro-fármaco, liberando DHA en el organismo, después de hidrólisis.

10 En la presente invención, se entiende por "enantiómeros" unos compuestos isoméricos ópticos que tienen unas fórmulas moleculares idénticas pero que difieren por su configuración espacial y que son unas imágenes en el espejo no-superponibles. Se entiende por "diastereoisómeros" isómeros ópticos que no son unas imágenes en un espejo entre sí. En el sentido de la presente invención, una "mezcla racémica" es una mezcla en iguales proporciones de enantiómeros levógiro y dextrógiro de una molécula quiral.

15 En la presente invención, se entiende por "farmacéuticamente aceptable" o "aceptable en el plano farmacéutico" al que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente seguro, no-tóxico y ni biológicamente ni de otra forma indeseable y que es aceptable tanto para una utilización veterinaria como farmacéutica humana.

20 Se entiende por "sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto unas sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define en la presente memoria, y que tienen la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Estas sales comprenden:

25 (1) las sales de adición de ácido formadas con unos ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares; o formadas con unos ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido bencensulfónico, el ácido benzoico, el ácido canforsulfónico, el ácido cítrico, el ácido etan-sulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucoheptónico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido hidroxinaftoico, el ácido 2-hidroxi-etansulfónico, el ácido láctico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido metansulfónico, el ácido mucónico, el ácido 2-naftalensulfónico, el ácido propiónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido dibenzoil-L-tátrico, el ácido tártrico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido trimetilacético, el ácido trifluoracético y similares; o

35 (2) las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor o bien es reemplazado por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino-térreo o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen la dietanolamina, la etanolamina, la N-metilglucamina, la trietanolamina, la trometamina y similares. Bases inorgánicas aceptables incluyen el hidróxido de aluminio, el hidróxido de calcio, el hidróxido de potasio, el carbonato de sodio y el hidróxido de sodio.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas a partir de ácido clorhídrico, de ácido trifluoroacético, de ácido dibenzoil-L-tátrico y de ácido fosfórico.

45 Se deberá comprender que todas referencias a las sales farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de adición de solventes (solvatos) o las formas cristalinas (polimorfos) como se definen en la presente memoria, de la misma sal de adición de ácido.

50 Los inventores han descubierto de manera sorprendente que era posible preparar unas composiciones que comprenden un éster de DHA y destinadas a una administración por vía parenteral utilizando una asociación de dos tipos de tensioactivos, un éster de ácido graso polioxi-etileno y un derivado fosfolipídico.

55 La presente invención se refiere por lo tanto a una composición farmacéutica destinada a ser administrada por vía parenteral, que comprende una partículas submicrónicas de éster del ácido docosaheptaenoico, dispersadas en una fase acuosa con la ayuda de una mezcla de por lo menos dos tensioactivos seleccionados de entre a) por lo menos un éster de ácido graso polioxi-etileno, y b) por lo menos un derivado fosfolipídico.

Según una forma de realización de la invención, la composición contiene como tensioactivo únicamente los dos tipos de tensioactivos a) y b).

60 El éster de ácido docosaheptaenoico puede ser de cualquier tipo. Puede tratarse en particular de un éster etílico o de un éster con una vitamina B como tal como se describe en la solicitud de patente WO 2007/147899.

En una forma de realización de la invención, se trata del éster nicotínico de DHA, es decir el ácido piridin-3-ilmetil-cis-4,7,10,13,16,19-docosaenoico, o el éster panténico de DHA, en particular el monoéster panténico de DHA 2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutanamido) propil docosa 4,7,10,13,16,19-hexanoato, y más particularmente el éster DHA de D-pantenol, que son particularmente difíciles de formular para una administración por vía parenteral.

5 En una forma de realización de la presente invención, la concentración en éster del ácido docosaenoico es superior o igual a 10 mg/ml, por ejemplo superior o igual a 30 mg/ml.

10 El primer agente tensioactivo (a) pertenece al grupo de los ésteres de ácidos grasos polioxietilenados. Los ésteres de ácidos grasos polioxietilenados se pueden obtener mediante una reacción entre un ácido graso y un óxido de etileno o un polietilenglicol.

En particular, los ésteres de ácidos grasos polioxietilenados según la invención tienen la fórmula siguiente (1) o (2):

15 (1) $\text{RCOO} \cdot (\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{H}$
(2) $\text{R}_1\text{COO} \cdot (\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{COOR}_2$

20 en las que R, R₁ y R₂ representan independientemente entre sí el grupo alquilo o alqueno del ácido graso precursor y n representa la longitud de cadena polimérica, en motivos oxietileno. Por ejemplo, n está entre 10 y 60, por ejemplo entre 12 y 20, por ejemplo 15.

El ácido graso puede ser saturado o insaturado. Está hidroxilado. Los ácidos grasos saturados más comunes son como sigue:

Nombre común	Nombre IUPAC	Estructura química	Abreviatura	Punto de Fusión (°C)
Butírico	ácido butanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	C4:0	-8
Caproico	ácido hexanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	C6:0	-3
Caprílico	ácido octanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	C8:0	16-17
Cáprico	ácido decanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	C10:0	31
Laurico	ácido dodecanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	C12:0	44-46
Mirístico	ácido tetradecanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	C14:0	58,8
Palmítico	ácido hexadecanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	C16:0	63-64
Esteárico	ácido octadecanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	C18:0	69,9
Araquídico	ácido eicosanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	C20:0	75,5
Behénico	ácido docosanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$	C22:0	74-78
Lignocérico	ácido tetracosanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$	C24:0	

25 Por consiguiente, R, R₁ o R₂, por ejemplo es una cadena alquilo o alqueno, por ejemplo alquilo, lineal o ramificada, por ejemplo lineal, de C₃-C₂₃, por ejemplo de C₁₁-C₂₃, por ejemplo de C₁₅-C₂₁, por ejemplo el ácido graso es un ácido graso saturado de cadena larga, es decir tiene más de 16 átomos de carbono.

30 En una forma de realización, el ácido graso tiene entre 12 y 24 átomos de carbono, por ejemplo entre 14 y 22 átomos de carbono, por ejemplo entre 16 y 20 átomos de carbono, por ejemplo tiene 18 átomos de carbono, por ejemplo se trata del ácido esteárico.

35 Puede tratarse de un mono o diéster de ácidos grasos, o una mezcla de éstos. En una forma de realización de la invención, se trata de una mezcla de mono o diéster de ácido graso. Por ejemplo, el éster de ácido graso polioxietilenado es el macrogol-15 hidroxisteárate (denominación comercial: SOLUTOL HS15, fabricante: BASF, Ludwigshafen, Alemania). Es un agente solubilizante no iónico, constituido esencialmente por monoésteres y diésteres de ácido 12-hidroxisteárico y por macrogoles, obtenido por etoxilación del ácido 12-hidroxisteárico. El número de moles de óxido de etileno que han reaccionado por mol de ácido 12-hidroxisteárico es de 15. Se
40 presenta en forma de una masa cerosa amarillenta, muy soluble en agua.

En particular, los ésteres de ácidos grasos polioxietilenados que se pueden utilizar en el marco de la presente invención son unos tensioactivos no iónicos.

45 El segundo agente tensioactivo (b) pertenece al grupo de derivados fosfolipídicos: de esta manera puede tratarse de lecitinas de origen natural, tales como por ejemplo las lecitinas de soja o de huevo, de fosfolípidos de origen natural, tales como por ejemplo los fosfolípidos de soja o de huevo, o de fosfolípidos sintéticos o su mezcla. Por ejemplo, se puede tratar de fosfolípidos neutros tales como las fosfatidilcolinas, como por ejemplo la 1,2-dimiristoilfosfatidilcolina o el 1-palmitoil-2-oleoilfosfatidilcolina y las fosfatidiletanolaminas, por ejemplo las fosfatidilcolinas, de fosfolípidos
50 cargados negativamente tales como los fosfatidilglicerol, tales como por ejemplo el 1,2-dimiristoilfosfatidilglicerol, las fosfatidilserinas, los fosfatidilinositoles y los ácidos fosfatídicos, por ejemplo los fosfatidilglicerol, o de sus mezclas. Por ejemplo, se trata de un fosfolípido neutro tal como una fosfatidilcolina, o puede tratarse de una mezcla de un fosfolípido neutro y de un fosfolípido cargado negativamente, por ejemplo 1-palmitoil-2-oleoilfosfatidilcolina y

1,2-dimiristoilfosfatidilglicerol.

5 En la mezcla de un fosfolípido neutro y de un fosfolípido cargado negativamente, el porcentaje en masa en fosfolípidos cargados negativamente con respecto a la composición total de la mezcla es inferior a 10%, comprendido por ejemplo entre 1% y 5%, por ejemplo igual a 3%.

Puede tratarse asimismo de una mezcla de una lecitina de origen natural con un fosfolípido cargado negativamente, en particular de una lecitina de huevo con el 1,2-dimiristoilfosfatidilglicerol.

10 La proporción en masa tensioactivo de tipo a)/tensioactivo de tipo b) puede estar comprendida entre 1/3 y 3/1, por ejemplo, es de 1/1.

Los derivados fosfolipídicos tienen la estructura general indicada en la figura 1.

15 En una forma de realización de la invención, el derivado fosfolipídico no contiene lecitina de soja o fosfolípido de soja.

20 En una forma de realización, las partículas submicrónicas son unas partículas submicrónicas tales como unas micelas mixtas o unas vesículas o unos híbridos de estructuras micelares o vesiculares.

Una micela mixta según la invención es una micela, por ejemplo un agregado, constituida por una mezcla de los dos tipos diferentes de tensioactivos (a) y (b), estando la cabeza polar hidrófila de las moléculas de tensioactivos dirigida hacia la fase acuosa y la cadena hidrofóbica dirigida hacia el interior, en interacción con el éster de DHA.

25 Una vesícula según la invención es una estructura en la que los tensioactivos están organizados según una disposición en bi-capas idéntica a la que está presente en las membranas celulares. Estos tensioactivos rodean una vacuola o cavidad acuosa.

30 Un híbrido de estructura micelar y vesicular según la invención es una estructura intermedia entre micela mixta y vesícula, con la existencia de esta vacuola o no.

35 De esta manera, por ejemplo la composición según la invención es una dispersión de micelas mixtas o de vesículas o de híbridos de estructuras micelares y vesiculares. Por ejemplo, esas partículas muestran unas caras de fractura plana bajo observación en microscopio electrónico después de criofractura.

Según una forma de realización de la presente invención, la composición según la invención no tiene la forma de una emulsión.

40 En una forma de realización de la presente invención, las partículas submicrónicas tienen un tamaño medio < 100 nm, por ejemplo comprendido entre 25 y 70 nm, por ejemplo con una polidispersidad < 0,5, (el tamaño y la polidispersidad se determinan mediante espectroscopía por correlación de fotones en un aparato Zetasizer de Malvern).

45 Además de las partículas submicrónicas descritas anteriormente, la composición según la invención también puede contener, opcionalmente:

50 - unos agentes antioxidantes que protegen el éster de DHA, en particular el éster nicotínico o el éster panténico de DHA, y en particular el éster DHA de D-pantenol, de la oxidación por oxígeno disuelto en la composición. Se citarán, a título de ejemplos no limitativos: el ácido ascórbico y sus derivados, los compuestos que liberan dióxido de azufre tales como el metabisulfito de sodio, el galato de propilo, el butilhidroxitolueno, el butilhidroxianisol, el D,L- α -tocoferol, los derivados de ácido etilendiamintetraacético y sus combinaciones. Su contenido está comprendido entre 0,01% y 1% (m/V), más específicamente entre 0,01% y 0,50% (m/V). La acción de los agentes antioxidantes se completa de manera pertinente utilizando gases inertes tales como el nitrógeno o el argón durante la producción y acondicionamiento de las composiciones inyectables.

55 - unos agentes reguladores de pH. Son conocidos por el experto en la materia e incluyen ácidos y bases, minerales u orgánicos, así como sistemas tampón. Su utilización permite ajustar el pH de la composición según la invención a un valor comprendido entre pH = 4 y pH = 9, compatible con una administración por vía parenteral. Puede tratarse así de ácido ascórbico.

60 - unos agentes que permiten ajustar la osmolaridad de la composición según la invención para asegurar la isotonía con la sangre. Son por ejemplo unas moléculas neutras tales como los carbohidratos, por ejemplo unos monosacáridos reducidos o no [por ejemplo glucosa o manitol a una concentración \leq 5% (m/V)] o unos disacáridos [por ejemplo sacarosa a una concentración \leq 10% (m/V)].

65 - agua para preparaciones inyectables como medio dispersante, por ejemplo una solución de glucosa al 5% o

una solución de cloruro de sodio al 0,9%.

Las composiciones según la invención se presentan en forma de dispersiones acuosas listas para ser administradas o en forma de dispersiones liofilizadas que se reconstituyen extemporáneamente con agua para preparaciones inyectables antes de administración.

En un ejemplo no limitativo, para una concentración de 30 mg/ml - o sea 3% (m/V) - en éster nicotínico de DHA, las concentraciones de SOLUTOL HS15 y en derivado fosfolipídico están comprendidas entre 2,5 y 5% (m/V) y 0 y 10% (m/V), respectivamente. Preferentemente, se utilizará una composición con 5% (m/V) de SOLUTOL HS15 y 5% (m/V) de derivado fosfolipídico.

Las formulaciones dadas en la tabla 1 a continuación ilustran la presente invención. Se han preparado utilizando el primer procedimiento descrito a continuación.

	1	2	3	4
Éster nicotínico de DHA	3,00 g	3,00 g	3,00 g	3,00 g
1,2-Dimiristoilfosfatidilcolina	5,00 g			
1-Palmitoil-2-oleoilfosfatidilcolina		4,85 g	4,85 g	
1,2-Dimiristoilfosfatidilglicerol		0,15 g	0,15 g	0,15 g
Lecitina de huevo				4,85 g
SOLUTOL HS15	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g
Ácido ascórbico			0,20 g	
Solución de glucosa al 5%	csp 100 ml	csp 100 ml	csp 100 ml	csp 100 ml
Tamaño medio de partículas	28,6 nm	52,0 nm	65,1 nm	50,6 nm
Polidispersidad	0,4	0,3	0,1	0,2

La presente invención se refiere además a un procedimiento de preparación de la composición según la presente invención que comprende las siguientes etapas:

- dispersar el éster de DHA, en particular el éster nicotínico de DHA o el éster panténico de DHA, en particular el monoéster panténico de DHA de fórmula A o de fórmula B, el (los) derivado(s) fosfolipídico(s) y el éster de ácido graso polioxietileno, por ejemplo el SOLUTOL HS15, en una solución acuosa destinada a una administración parenteral, por ejemplo una solución de glucosa al 5%, bajo agitación por ejemplo magnética o agitación con ancla, por ejemplo a aproximadamente 700 rpm, hasta la obtención de una dispersión homogénea pero turbia,
- homogeneizar la dispersión obtenida, por ejemplo utilizando una turbina rotor/estator, (por ejemplo del tipo Labortechnik T25 (IKA) o equivalente), por ejemplo a aproximadamente 13500 rpm, seguida por un homogeneizador a alta presión (por ejemplo del tipo EMULSIFLEX C-5 (AVESTIN) o equivalente), por ejemplo a una presión entre 1300 y 1600 bar,
- esterilizar la formulación coloidal obtenida por ejemplo al pasar a través de un filtro de esterilización de 0,2 µm tal como del tipo DURAPORE® de MILLIPORE o equivalente.

El procedimiento puede comprender además una etapa adicional que consiste en repartir el filtrado estéril, en atmósfera aséptica, en los artículos de acondicionamiento primario limpios y previamente esterilizados.

Este acondicionamiento primario por ejemplo es o bien una ampolla precintada, o bien un frasco cerrado por un tapón de elastómero y una cápsula de engarzado, o bien una jeringa previamente llenada, lista para administrar.

En un procedimiento alternativo, ambos tensioactivos a) y b) pueden ser co-homogeneizados previamente en la solución acuosa destinada a una administración parenteral tal como una solución de glucosa al 5%, antes de la adición del éster de DHA, en particular el éster nicotínico o el éster panténico de DHA, en particular el monoéster panténico de DHA de fórmula A o de fórmula B y homogeneización final.

En un procedimiento alternativo adicional, el tensioactivo a) y el éster de DHA se homogeneizan antes de la adición del tensioactivo b) seguida por la homogeneización del conjunto. Se añade a continuación un solvente, por ejemplo, una mezcla alcohol/agua, por ejemplo etanol/agua, por ejemplo 15,8:1 v/v respectivamente, y se continúa la homogeneización. El solvente se retira a continuación mediante secado al vacío. El complejo obtenido se diluye entonces en una solución de glucosa al 5%. La dispersión obtenida se homogeneiza opcionalmente, por ejemplo con la ayuda de un homogeneizador a alta presión. La formulación obtenida se esteriliza al pasar a través de un filtro de 0,22 µm como se ha descrito anteriormente.

Los eventuales agentes antioxidantes, agentes reguladores del pH y/o agentes isotonzantes se disuelven en la fase acuosa o bien antes, o bien después de la homogeneización.

5 En una forma de realización, la composición farmacéutica según la invención está destinada a ser administrada por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía intra-cardíaca, por vía subcutánea, por vía intradérmica, por vía intramuscular, por vía intra-raquídea, por vía intratecal, por vía intraperitoneal, por vía intraocular, por vía intraventricular, por vía intrapericárdica, por vía intradural o por vía intra-articular.

10 De forma general, las composiciones según la invención se administran por vía intravenosa, tal cuales o después de dilución en unas soluciones fisiológicamente aceptables como las soluciones de glucosa al 5% o las soluciones de cloruro de sodio al 0,9%.

Estas composiciones también pueden ser administradas por vía intra-arterial, por vía intracardíaca, por vía subcutánea, por vía intradérmica, por vía intramuscular o por vía intra-raquídea.

15 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica según la invención para su utilización a título de medicamento.

20 El medicamento está destinado a la prevención y/o al tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo seleccionadas de entre la arritmia supraventricular y/o ventricular, la taquicardia y/o la fibrilación, por ejemplo la fibrilación atrial; a la prevención y/o al tratamiento de enfermedades representadas por defectos de la conducción eléctrica de las células del miocardio; a la prevención y/o al tratamiento de factores de riesgo múltiples de enfermedades cardiovasculares, por ejemplo seleccionados de entre la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, las hiperlipidemias, las dislipidemia, por ejemplo las dislipidemias mixtas, trombosis arterial y venosa provocada por la hiperactividad de factor II (trombina) coagulación sanguínea y/o agregación plaquetaria, y/o hipertensión arterial; a la prevención primaria o secundaria y/o al tratamiento de enfermedades cardiovasculares derivadas de la arritmia supraventricular y/o ventricular, de la taquicardia, de la fibrilación y/o de defectos de la conducción eléctrica inducidos por infarto del miocardio, ventajosamente de la muerte súbita, y/o al tratamiento post-infarto.

30 La invención se comprenderá más claramente a la luz de las figuras y de los ensayos sobre la fibrilación arterial siguientes:

La figura 1 representa la estructura general de los derivados fosfolipídicos.

35 La figura 2 representa la medición de los periodos refractarios atriales en los cerdos anestesiados después de la administración de las composiciones según la invención (10 mg/kg de bolo de éster nicotínico de DHA + perfusión 10 mg/kg de éster nicotínico de DHA en 40 minutos) con una frecuencia de estimulación de 120 bpm y 150 bpm.

40 La figura 3 representa la medición de los periodos refractarios atriales en los cerdos anestesiados después de la administración de composiciones comparativas (contraejemplos) (bolo 10 mg/kg de éster nicotínico de DHA + perfusión 10 mg/kg de éster nicotínico de DHA en 40 minutos) con una frecuencia de estimulación de 150 bpm.

Ejemplo 1

45 A título de ejemplo, la actividad de las composiciones según la invención indicadas en la tabla 1 en el tratamiento de fibrilación atrial se demuestra perfectamente por el ensayo de farmacología descrito a continuación.

50 Unos cerdos Landrace machos (22-25 kg) son anestesiados con isoflurano (1,5-3%). Los animales son entubados después y ventilados para mantener los valores de gas arterial dentro de unos límites fisiológicos. Se realiza una toracotomía izquierda a nivel del cuarto espacio intercostal. Se aíslan la arteria y vena mamaria, se insertan unos catéteres en la vena para la administración de los productos a ensayar y en la arteria para medir la presión arterial y tomar unas muestras de sangre. Se practica un lecho pericardial. Se registra continuamente un electrocardiograma (ECG) atrial, se colocan tres electrodos en el epicardio y se suturan. Por esta razón, el ECG sólo informa de la etapa atrial. Dos electrodos bipolares se colocan también en la aurícula izquierda: permitirán estimular eléctricamente la aurícula a una frecuencia determinada.

Protocolo experimental:

60 Después de un periodo de recuperación suficiente, puede empezar la determinación del período refractario atrial bajo condiciones controladas. Una serie continua de estímulos (S1) se inicia a un voltaje muy bajo (0,1 V), insuficiente para estimular el corazón.

65 El voltaje se incrementa progresivamente (en intervalos de 0,1 V) para encontrar el umbral de estímulo que permite supervisar la frecuencia impuesta. La búsqueda de este umbral se realiza con cada frecuencia de estímulo. Hay 4 frecuencias de estimulación, 90, 120, 150 y 180 bpm. Si el cerdo tiene una frecuencia cardíaca de base superior a 90 bpm, no se realiza la primera frecuencia de estimulación. Asimismo, si la frecuencia de base es baja (< 90 bpm),

la última frecuencia de estimulación (180 bpm) ensayada no siempre estimula el corazón. Una vez encontrado el umbral, el voltaje de la estimulación S1 (serie de 10 estímulos) es igual a 2 veces el umbral, y el voltaje del extra-estímulo S2 es igual a 4 veces el umbral. Cada 10 S1, se activa un extra-estímulo S2 durante el período refractario (es decir 80 ms después del último S1, el período refractario esperado es de por lo menos 100 ms), y cada 10 estímulos S1, el extra-estímulo se separa del último S1 (incremento de 5 ms en 5 ms) hasta que inicia él mismo un latido. El intervalo más largo que no provoca una respuesta a S2 es el período refractario atrial. El período refractario se evalúa 3 veces seguidas (expresión de la media), a 4 frecuencias de estimulación diferentes, es decir 12 mediciones. El producto a ensayar se administra en la forma de bolo y de perfusión en 40 min (tiempo necesario para evaluar todos los periodos refractarios). Los umbrales no se vuelven a calcular, los periodos refractarios se miden de forma inmediata (5 minutos después del fin del bolo). Si el producto está activo, los periodos refractarios deberán incrementarse con respecto a la fase de control.

Es importante destacar que sólo las composiciones de la invención responden positivamente a esta prueba farmacológica como se ilustra en las figuras 2 y 3.

Los contraejemplos son unas formulaciones muy similares a las formulaciones según la invención como se indican en la tabla 2 siguiente, pero demuestran una actividad farmacológica inferior o negativa.

Tabla 2

	Contraejemplo 1	Contraejemplo 2	Contraejemplo 3
Ester nicotínico de DHA	3,00 g	3,00 g	3,00 g
1,2-Dimiristoilfosfatidilcolina			2,00 g
SOLUTOL HS15	5,00 g		
Polisorbato 80		2,50 g	
Triglicéridos de cadena media		2,50 g	
1,2-Dimiristoilfosfatidilglicerol			0,50 g
Solución de glucosa al 5%	csp 100 ml	csp 100 ml	csp 100 ml

Se observa por lo tanto que la ausencia de uno de los tensioactivos ((a) o (b), respectivamente el contraejemplo 3 y el contraejemplo 1) en la composición destinada a la administración parenteral que contiene el éster nicotínico de DHA o la utilización de otro tensioactivo diferente al a) o b) (contraejemplo 2) no permite obtener la actividad deseada.

Ejemplo 2: Formulación inyectable que comprende el éster panténico de DHA de fórmula B

POPC = 1-palmitoil-2-oleoil fosfatidilcolina
 EPCS = fosfatidil colina de huevo
 DMPG = 1,2, dimiristoilfosfatidilglicerol

1- Procedimiento de preparación por complejación en presencia de solvente:

El Solutol HS 15 y el éster panténico de DHA de fórmula B se mezclan a una temperatura de 50°C hasta homogeneización. Los fosfolípidos se agregan a continuación y la mezcla se coloca bajo agitación magnética a una temperatura de 50°C durante 1 hora a 1 hora 30 bajo atmósfera inerte por ejemplo, bajo nitrógeno. El etanol y el agua por ejemplo etanol/agua [15,8:1 v/v], se agregan a la mezcla y la agitación continúa bajo atmósfera inerte hasta que los lípidos se dispersen completamente. La mezcla se trata entonces durante 30 min por ultrasonificación para obtener la dispersión completa de los fosfolípidos. La dispersión resultante se coloca al vacío durante por lo menos 24 horas con el fin de eliminar el solvente y agua.

El complejo se diluye en una solución de glucosa al 5%. Si la dispersión es opaca, se homogeneiza con un homogeneizador a alta presión hasta que la dispersión sea translúcida y clara. Se esteriliza sobre filtro de PVDF 0,22 µm.

2- Procedimiento de preparación mediante la mezcla de éster panténico de DHA con una dispersión de fosfolípidos y de Solutol HS 15.

Los fosfolípidos, el Solutol HS 15 y la solución de glucosa al 5% se pesan y la mezcla se agita magnéticamente y se calienta a 60°C hasta que se obtenga una dispersión. La dispersión se trata a continuación con el homogeneizador a alta presión en ciclo hasta que se obtenga una dispersión clara y/o translúcida.

El éster panténico de DHA de fórmula B se agrega a continuación a la dispersión y la mezcla se homogeniza durante 1 a 2 minutos a 13500 rpm. La dispersión se trata con el homogeneizador a alta presión hasta que se obtenga una dispersión clara y/o translúcida, por ejemplo un máximo de 5 ciclos. La dispersión se filtra a través de un filtro PVDF de 0,22 µm.

3-Procedimiento de preparación mediante la mezcla de éster panténico de DHA, fosfolípidos y Solutol HS 15.

5 Todos los ingredientes se pesan en un matraz, se añade una barra imantada y el matraz se sella bajo atmósfera inerte, por ejemplo bajo nitrógeno. La mezcla se agita durante 30 minutos o hasta que se obtenga una dispersión homogénea. La dispersión se homogeniza a 13500 rpm durante 1 a 2 minutos y se trata con un homogeneizador a alta presión hasta que se obtenga una dispersión translúcida y/o clara o una transmisión constante, por ejemplo después de 6 ciclos. Las formulaciones se filtran en filtros de 0,22 µm y el aspecto visual, la apariencia bajo el microscopio, el pH, la transmisión y el tamaño de las partículas se determinan a T0 y después de almacenamiento durante 2 semanas a 4°C, 25°C y 40°C.

Se ha realizado el desarrollo de la formulación con las siguientes composiciones indicadas en la tabla 3 siguiente:

Tabla 3

Compuestos	30 mg de P-DHA/ml de formulación POPC 30		30 mg de P-DHA/ml de formulación EPCS	
	Peso	Concentración (mg/ml)	Peso	Concentración (mg/ml)
Éster panténico de DHA de fórmula B	3,00	30,1	3,00	30,1
Solutol HS 15	5,00	49,8	5,00	49,8
POPC	4,85	48,5	-	-
EPCS	-	-	4,85	48,5
DMPG	0,15	1,6	0,15	1,6
Solución de glucosa al 5%	87,00	870,1	87,00	870,1
Total	100	1000,1	100	1000,1

Los ejemplos anteriores han permitido evaluar si el éster panténico de DHA, por ejemplo el éster panténico de fórmula B, puede ser combinado directamente con los excipientes para formar un complejo que puede diluirse a continuación con una solución de glucosa al 5% para dar una dispersión conveniente para la inyección.

La composición obtenida según cada uno de los 3 procedimientos de preparación se analiza.

El aspecto visual y la apariencia de la formulación se observan bajo microscopio, el pH, la transmisión y el tamaño de las partículas se miden a T0 y después de almacenamiento de 2 a 4 semanas a 4, 25 y 40°C.

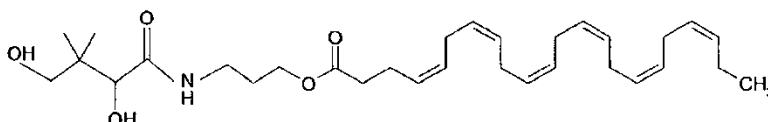
La conclusión que se desprende de estas observaciones es que unas composiciones que contienen 30 mg de éster panténico de DHA de fórmula B por ml de Solutol HS 15 y de POPC o de EPCS con DMPG y una solución de glucosa al 5%, se pueden preparar según estos tres procedimientos descritos. El pH ha permanecido estable en las dos semanas, el tamaño de partículas ha permanecido inferior a 100 nm. No se ha observado ningún pico de degradación en los cromatogramas de HPLC.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica destinada a ser administrada por vía parenteral, que comprende unas partículas submicrónicas de éster del ácido docosahexaenoico, dispersadas en una fase acuosa con la ayuda de una mezcla de por lo menos dos tensioactivos seleccionados de entre a) por lo menos un éster de ácido graso polioxietilenado y b) por lo menos un fosfolípido.

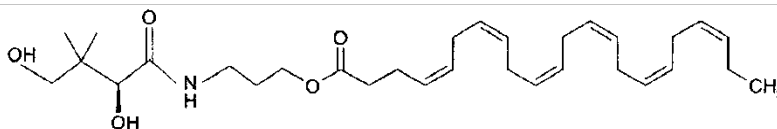
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el éster de ácido docosahexaenoico es el éster nicotínico.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el éster de ácido docosahexaenoico es el éster panténico del DHA de fórmula A siguiente:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, diastereoisómeros o su mezcla, incluidas las mezclas racémicas.

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada por que el éster de ácido docosahexaenoico es el éster panténico de DHA de fórmula B siguiente:



5. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el éster de ácido graso polioxietilenado es el macrogol-15 hidroxistearato.

6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el fosfolípido se elige de entre lecitinas de origen natural, como por ejemplo las lecitinas de soja o de huevo, los fosfolípidos de origen natural, como por ejemplo los fosfolípidos de soja o de huevo, los fosfolípidos sintéticos, o su mezcla.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada por que el derivado fosfolípídico es una mezcla de un fosfolípido neutro y de un fosfolípido cargado negativamente.

8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que la concentración en éster del ácido docosahexaenoico es superior o igual a 10 mg/ml, ventajosamente superior o igual a 30 mg/ml.

9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que se trata de una dispersión de micelas mixtas o de vesículas o de híbridos de estructuras micelares o vesiculares.

10. Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que comprende las etapas siguientes:

- dispersar el éster de DHA, en particular el éster nicotínico de DHA definido en la reivindicación 2 o el éster panténico de DHA definido en las reivindicaciones 3 o 4, el o los derivados fosfolípídicos y el éster de ácido graso polioxietilenado, en particular el macrogol 15 hidroxistearato, en una solución acuosa destinada a una administración parenteral, en particular una solución de glucosa al 5%, bajo agitación, en particular aproximadamente a 700 rpm, hasta la obtención de una dispersión homogénea pero turbia,
- homogenizar la dispersión obtenida, por ejemplo con la ayuda de una turbina rotor/estator, en particular a aproximadamente 13500 rpm, y después, de un homogeneizador a alta presión, en particular a una presión entre 1300 y 1600 bar,
- esterilizar la formulación coloidal obtenida, por ejemplo por el paso a través de un filtro de esterilización de 0,2 µm.

11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que está destinada a ser administrada por vía intravenosa, por vía intra-arterial, por vía intracardiaca, por vía subcutánea, por vía intradérmica, por vía intramuscular, por vía intrarraquídea, por vía intratecal, por vía intraperitoneal, por vía

intraocular, por vía intraventricular, por vía intrapericárdica, por vía intradural o por vía intra-articular.

12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 u 11, para su utilización a título de medicamento.

5 13. Composición farmacéutica para su utilización a título de medicamento según la reivindicación 12, caracterizada por que dicho medicamento está destinado a la prevención y/o al tratamiento de enfermedades cardiovasculares, ventajosamente seleccionadas de entre la arritmia supraventricular y/o ventricular, la taquicardia y/o la fibrilación, por ejemplo la fibrilación atrial; a la prevención y/o al tratamiento de enfermedades representadas por defectos de la
10 conducción eléctrica de las células del miocardio; a la prevención y/o al tratamiento de factores de riesgo múltiples de enfermedades cardiovasculares, por ejemplo seleccionados de entre la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, las hiperlipidemias, las dislipidemias, ventajosamente las dislipidemias mixtas, trombosis arterial y venosa provocada por la hiperactividad de factor II (trombina) de coagulación sanguínea y/o agregación plaquetaria, y/o la hipertensión arterial; a la prevención primaria o secundaria y/o al tratamiento de enfermedades
15 cardiovasculares que derivan de la arritmia supraventricular y/o ventricular, de la taquicardia, de la fibrilación y/o de los defectos de conducción eléctrica inducidos por el infarto del miocardio, ventajosamente de la muerte súbita; y/o al tratamiento post-infarto.

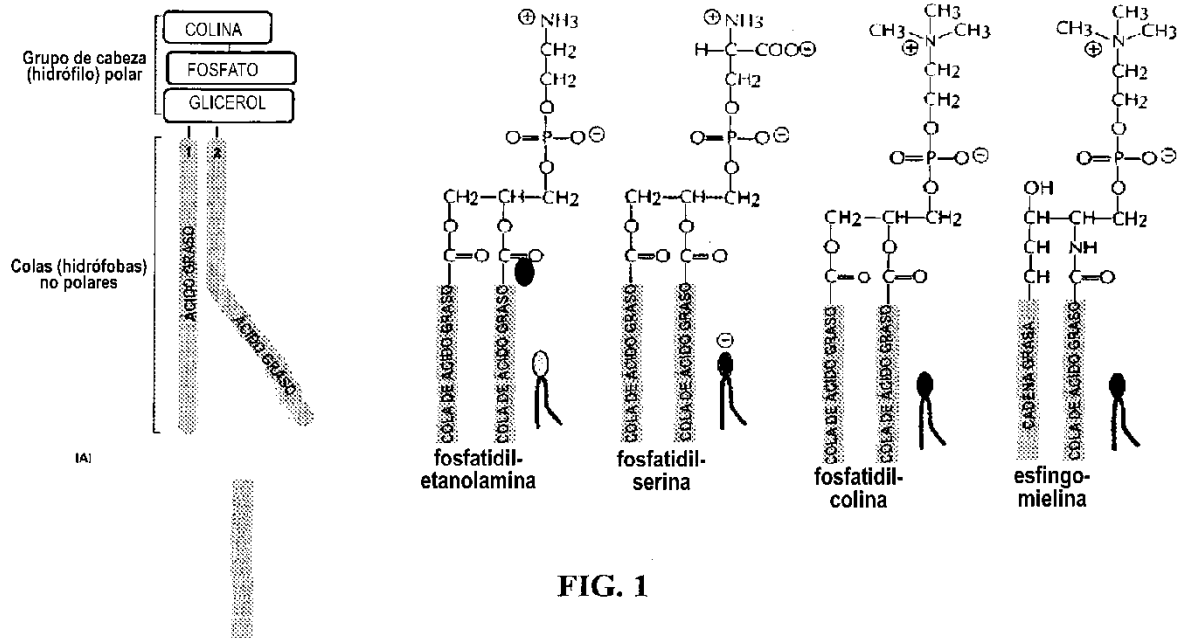


FIG. 1

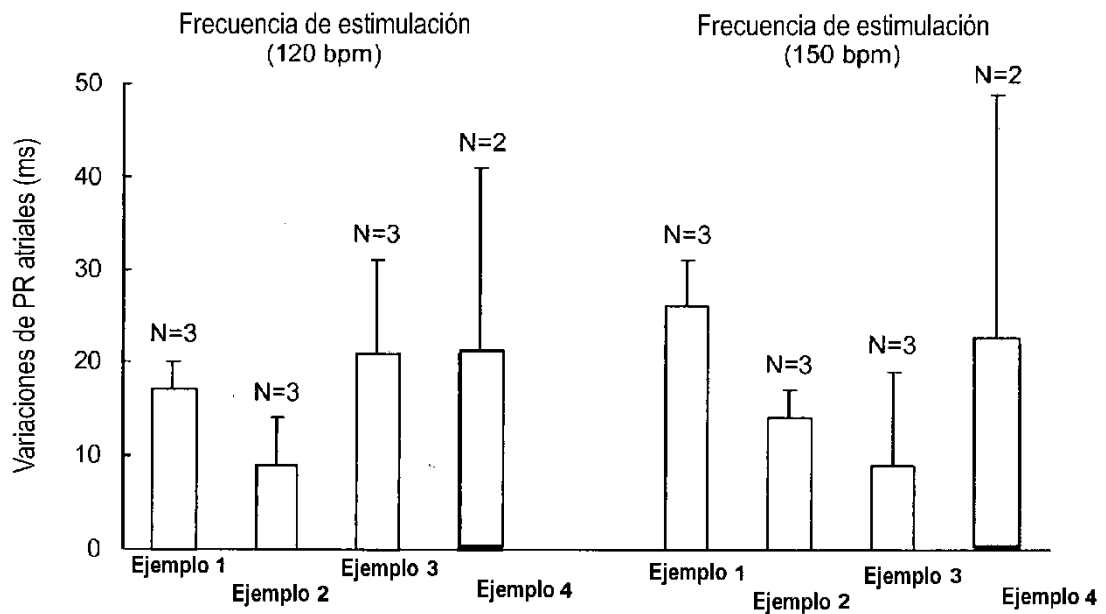


FIG. 2

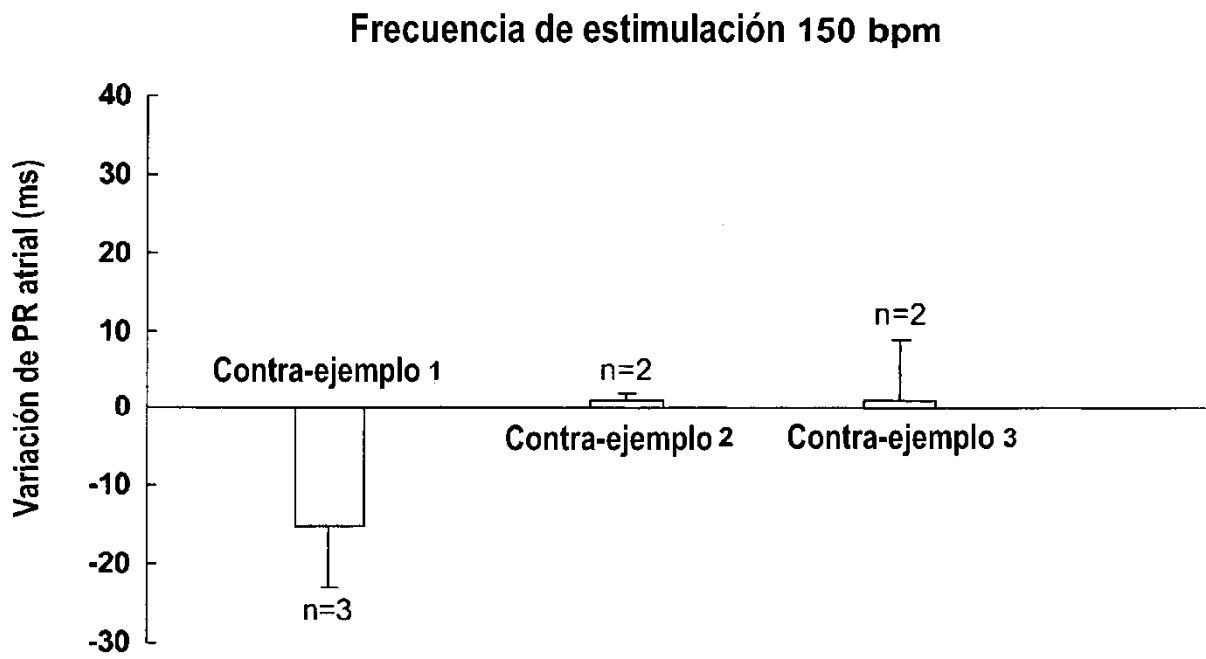


FIG.3