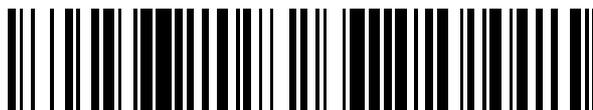


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 765**

51 Int. Cl.:

A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07J 5/00 (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2011 E 11733156 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2523666**

54 Título: **Una composición farmacéutica que contiene 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona con propiedades de almacenamiento y solubilidad mejoradas**

30 Prioridad:

14.01.2010 US 295027 P
14.01.2010 SE 1050029

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.04.2016

73 Titular/es:

ASARINA PHARMA AB (100.0%)
Fogdevreten 2
171 65 Solna, SE

72 Inventor/es:

BÄCKSTRÖM, TORBJÖRN y
CARLSSON, ANDERS

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 566 765 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

Una composición farmacéutica que contiene 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona con propiedades de almacenamiento y solubilidad mejoradas

5

La presente invención se refiere a una formulación mejorada de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona.

Antecedentes técnicos

10 La 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona es un esteroide de la familia del pregnano y un modulador de la actividad del receptor de GABA_A que está indicado para el tratamiento de trastornos sexuales/de estrés inducidos por esteroides (WO99/45931). 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona es poco soluble en muchos solventes terapéuticamente aceptables, lo que hace difícil administrar el compuesto a un paciente.

15 En estudios con animales, se ha administrado 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona por vía intravenosa a ratas en una formulación que contiene ciclodextrina (WO99/45931).

20 Grant et al (JPET 326:354-362, 2008) han administrado 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona a monos utilizando una formulación con hidroxipropil β-ciclodextrina. WO 2006/037016 y WO 99/45931 dan a conocer el uso de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona para el tratamiento de trastornos del SNC. Gonzales-Mariscal, G. et al, Neuroendocrinology 1982, 34(5), 357 dan a conocer el uso de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona para el tratamiento de desfeminización inducida por andrógenos.

25 Las formulaciones con ciclodextrinas no son adecuadas para la administración a pacientes humanos. Una de las razones es porque la 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona es poco soluble, la formulación resulta en un volumen terapéutico grande que sólo se puede administrar por vía intravenosa.

Puesto que la 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona es poco soluble en agua todavía no hay una formulación farmacéuticamente aceptable para este compuesto.

30

Definiciones

Según se usa en la presente solicitud, los términos siguientes tienen los significados especificados a menos que se indique lo contrario.

35

Por "acilglicerol" se entiende todos los tipos y combinaciones de ácidos grasos esterificados a glicerol.

Por "acilglicerol de cadena media" se entiende una mezcla de acilgliceroles en la que el porcentaje total combinado de ácido octanoico (caprílico) y ácido decanoico (cáprico) es de al menos 95%.

40

Por "contenido de grasa sólida" se entiende el porcentaje de sólido determinado por NMR (resonancia magnética) pulsada.

"Temperatura ambiente" indica una temperatura entre 18 °C y 25 °C.

45

"UC1010" indica 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona.

"Esterol o sus ésteres" indica esteroides con al menos un grupo hidroxilo y ésteres de dichos esteroides donde al menos un grupo hidroxilo se ha utilizado para la síntesis de un éster.

50

Los esteroides, como los esteroides, se describen generalmente por el número de átomos de carbono del compuesto. Por lo tanto, por ejemplo, el colesterol es un esteroide C27, lo que indica que el compuesto consta de 27 átomos de carbono.

55 A menos que se indique lo contrario, las concentraciones se expresan como mg/g, es decir, mg por gramo de composición farmacéutica.

Breve descripción de las figuras

60 La figura 1 muestra las concentraciones plasmáticas medias de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona (ng/mL) en conejos, tras la administración subcutánea de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en aceite de sésamo con colesterol (1:1) en dos dosis: 1 mg/kg (cuadrados) y 5 mg/kg (círculos).

La figura 2 muestra la concentración de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en el filtrado (0.2 μm) de una suspensión de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona respecto a la relación colesterol:3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona.

65

Las figuras 3a, 3b, 4a y 4b muestran fotografías de suspensiones de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona.

Resumen de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación mejorada de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en un portador farmacéuticamente aceptable.

5 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona con mejores propiedades de almacenamiento.

10 Aún otro objetivo es proporcionar una formulación de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona con mejor farmacocinética.

Todavía otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona con mayor solubilidad en un portador farmacológicamente aceptable.

15 Estos y otros objetivos se cumplen mediante un primer aspecto general de la presente invención que proporciona una formulación farmacéutica que contiene 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona, colesterol y una mezcla de acilgliceroles con un contenido de grasa sólida de menos de 25% a 25 °C y 0% a 37 °C.

20 En un segundo aspecto general de la presente invención se proporcionan métodos para preparar una composición farmacéutica.

En un tercer aspecto general de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que se puede obtener según un método de acuerdo con la invención.

25 Descripción detallada

Los inventores encontraron que la adición de un esteroles aumenta sorprendentemente la solubilidad y mejora la farmacocinética de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en acilgliceroles.

30 Generalmente, la composición farmacéutica contiene 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona, al menos un esteroles o un éster del mismo y una mezcla de acilgliceroles con un contenido de grasa sólida de menos de 25% a 25 °C y 0% a 37 °C.

35 En particular un esteroles con un grupo hidroxilo unido al tercer átomo de carbono de la estructura del esteroles es útil en la invención. En particular, se puede usar colesterol.

Además, se pueden usar ésteres de colesterol. Los ejemplos de dichos ésteres son colesteril sulfato de sodio, benzoato de colesteril, acetato de colesteril, caprilato de colesteril, decanoato de colesteril, palmitato de colesteril, oleato de colesteril y estearato de colesteril.

40 La composición farmacéutica puede ser tal que la 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona se disuelve esencialmente en la composición. Por lo tanto la 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona se puede disolver según una realización de la invención.

45 La relación en peso entre el esteroles (o un éster del mismo) y la 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona, en esta realización, puede estar en el intervalo de aproximadamente 1:10 a 10:1. El esteroles o un éster del mismo se pueden agregar en una cantidad que sea similar a la cantidad de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-ona en peso. Debido a que la 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona y un esteroles tienen pesos moleculares semejantes esto resulta en cantidades casi equimolares de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona y esteroles.

50 Por lo tanto, la relación en peso entre esteroles y 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona puede estar en el intervalo de 1:5 a 5:1. En particular, la relación en peso entre esteroles y 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona puede ser de 1:3 a 3:1.

55 Concentraciones adecuadas de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona son entre 0.1 mg/g y 75 mg/g. La concentración de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona también puede ser entre 1 mg/g y 50 mg/g, entre 5 mg/g y 30 mg/g o entre 10 mg/g y 25 mg/g.

60 Alternativamente, en una segunda realización, la composición farmacéutica consiste en una suspensión de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona. En este caso la composición farmacéutica contendrá 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en partículas, así como 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona disuelta en la composición. El esteroles aumenta la fracción soluble de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en dicha suspensión en comparación con una suspensión sin un esteroles. Una ventaja con una suspensión es que la formulación puede contener una alta concentración de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona. Otra ventaja con una composición que consiste en una suspensión es que resulta en la liberación lenta de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona.

65

Cuando la composición farmacéutica consiste en una suspensión, las partículas son preferentemente de una gama de tamaños que no es engullida por los macrófagos. Los macrófagos engullen principalmente partículas de un tamaño que es de 2-3 micrómetros (Champion et al, Pharm Res 2008; 25(8):1815-1821).

5 En esta segunda realización, la relación en peso entre esteroles (o un éster del mismo) y 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona puede estar en el intervalo de aproximadamente 1:10 a 10:1. La relación en peso entre esteroles y 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona puede estar en el intervalo de 1:5 a 5:1. En particular, la relación en peso entre esteroles y 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona puede ser de 1:4 a 3:1 o de 1:3 a 3:1.

10 Concentraciones adecuadas de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona son, en esta segunda realización, entre 0.1 mg/g y 750 mg/g. La concentración de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona también puede ser entre 1 mg/g y 300 mg/g, entre 1 mg/g y 100 mg/g, entre 1 mg/g y 50 mg/g, entre 5 mg/g y 30 mg/g o entre 10 mg/g y 25 mg/g. Lo siguiente se aplica a la invención en general.

15 Generalmente, la mezcla de acilglicérols se caracteriza por tener un contenido de grasa sólida de menos de 25% a 25 °C y 0% a 37 °C. Por lo tanto, el contenido de grasa sólida, a efectos prácticos, es 0% a 37 °C. El contenido de grasa sólida es a lo sumo de 0.01% a 37 °C.

20 La mezcla de acilglicérols puede ser un aceite vegetal. Por lo tanto, puede ser un aceite vegetal elegido del grupo que consiste en aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de oliva y aceite de ricino, o sus mezclas.

En particular la mezcla de acilglicérols puede ser un acilglicérol de cadena media, es decir, una mezcla de acilglicérols en la que el porcentaje total combinado de ácidos grasos con 8 átomos de carbono (ácido octanoico) y 10 átomos de carbono (ácido decanoico) es de al menos 95%. El acilglicérol de cadena media puede ser diversas mezclas de monoacilglicérols, diacilglicérols y triacilglicérols.

25 El acilglicérol de cadena media puede contener entre aproximadamente 50% y aproximadamente 65% de monoacilglicérols, entre aproximadamente 25% y aproximadamente 35% de diacilglicérols, menos de aproximadamente 5% de triacilglicérols y menos de aproximadamente 2.5% de glicérol. Un ejemplo de dicho acilglicérol de cadena media es el MCM Akoline.

30 El acilglicérol de cadena media puede ser tal que contenga al menos aproximadamente 95% de triacilglicérols. El MCT Akomed R es un ejemplo de dicho acilglicérol de cadena media.

35 La mezcla de acilglicérols puede consistir en una mezcla de un aceite vegetal y un acilglicérol de cadena media. La mezcla de acilglicérols puede consistir en una mezcla de aceite de ricino y un acilglicérol de cadena media donde el aceite de ricino está presente en una cantidad entre 40% y 60% en peso. La mezcla de acilglicérols puede consistir en aproximadamente 48% en peso de aceite de ricino y aproximadamente 52% en peso de un acilglicérol de cadena media. En particular la mezcla de acilglicérols puede consistir en aproximadamente 48% en peso de aceite de ricino y aproximadamente 52% en peso de un acilglicérol de cadena media.

40 La composición farmacéutica puede contener excipientes adicionales conocidos por los expertos como antioxidantes, conservantes, surfactantes, colorantes, saborizantes o espesantes.

45 La composición farmacéutica se puede administrar al paciente por diferentes medios. Por consiguiente, se puede administrar por vía oral, parenteral o tópica. Por lo tanto, la composición farmacológica se puede administrar por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, nasal, transdérmica o vaginal.

50 En un segundo aspecto general de la presente invención se proporcionan métodos para preparar una composición farmacéutica de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona.

55 Un método, en el que la 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona se disuelve o se disuelve esencialmente en la composición, comprende los pasos de a) disolver la 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en etanol, b) agregar una mezcla de acilglicérols con un contenido de grasa sólida de menos de 25% a 25 °C y de aproximadamente 0% a 37 °C, y un esteroles (o un éster del mismo), c) mezclar hasta obtener un líquido homogéneo y d) evaporar el etanol.

60 Cuando la mezcla de acilglicérols es un sólido o un semisólido a temperatura ambiente, como un acilglicérol de cadena media, el método puede comprender otro paso, que es la fusión del acilglicérol de cadena media antes de mezclarlo con la preparación etanol-fármaco. El paso de fusión permite la mezcla homogénea de este tipo de acilglicérols con otros componentes. Una vez fundido y mezclado con los otros componentes, la preparación permanece en estado líquido durante al menos los períodos de tiempo indicados en la tabla 1.

65 Cuando la formulación consiste en una suspensión, la formulación se prepara ventajosamente según un método que comprende los pasos siguientes: 1) disolver o suspender el esteroles (o un éster del mismo) en la mezcla de acilglicérols, 2) suspender 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en la mezcla de acilglicérols-esteroles, 3) mezclar suavemente. Sorprendentemente, este procedimiento conduce a partículas suspendidas que contienen 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona de menor tamaño.

En un tercer aspecto general de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas que se pueden obtener por los métodos según el segundo aspecto de la invención.

5 La composición farmacéutica se puede usar para tratar o prevenir afecciones del sistema nervioso central. Los ejemplos de dichas afecciones que se pueden tratar son epilepsia, epilepsia dependiente del ciclo menstrual, depresión, depresión relacionada a estrés, migraña, fatiga y en particular fatiga relacionada a estrés, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, cambios en la memoria relacionados a estrés, demencia de Alzheimer, abuso de estupefacientes, o combinaciones de éstas.

10 En particular la composición farmacéutica se puede usar para tratar trastornos del humor inducidos por esteroides, en particular trastorno disfórico premenstrual.

15 La composición farmacéutica también se puede utilizar para tratar o prevenir efectos secundarios de los anticonceptivos orales y la terapia posmenopáusica.

La composición farmacéutica también se puede utilizar para la interrupción de la anestesia inducida por esteroides.

Ejemplos

20 La invención se describirá ahora con ejemplos.

25 Para encontrar una composición farmacéutica que contenga 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona, se evaluaron varios vehículos y combinaciones de vehículos diferentes. Se disolvió 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en diversos vehículos y se evaluó visualmente la estabilidad física en el tiempo a temperatura ambiente. Una formulación que no sufría cambios visibles en el aspecto y permanecía transparente durante el almacenamiento a temperatura ambiente sin signos de turbidez, precipitación, sedimentación, separación de fases en dos o más fases líquidas ni cambio de color, en el correr de 30 días, se consideraba "estable".

30 Además, se evaluaron el tamaño de partícula y la solubilidad de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en formulaciones que consistían en una suspensión de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona.

Procedimiento general para los ejemplos 1-49

35 Se adoptó el procedimiento siguiente para la preparación de formulaciones que contenían 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona.

40 Se pesó la cantidad deseada de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona y esterol (por ejemplo colesterol) en un balón de 100 ml o 250 ml. A cada gramo de la mezcla de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona y esterol se le agregó un volumen de aproximadamente 30 ml de etanol absoluto. La mezcla se trató en un baño de ultrasonido (que no excedía los 50 °C) hasta que se obtuvo un líquido transparente. Esto se logró normalmente en 10 minutos. Después se agregaron los ingredientes lipídicos adicionales indicados en la columna "Vehículo" de la tabla 1 hasta 20 g. La mezcla resultante se agitó suavemente a mano hasta que se obtuvo un líquido transparente, homogéneo. Cuando el lípido era un sólido a temperatura ambiente, se fundía a una forma líquida en el baño de ultrasonido caliente antes de su adición.

45 Se usaron los compuestos de los proveedores siguientes (números de producto entre paréntesis): colesterol de Sigma (C8503), aceite de oliva y aceite de cacahuete de Apoteket, Suecia (26 36 16 y 26 66 01, respectivamente), aceite de sésamo de Fluka (85067) y aceite de ricino de Sigma (259853). El triacilglicerol de cadena media (MCT) Akomed R y el monoacilglicerol de cadena media (MCM) Akoline fueron ambos de AarhusKarlshamns Sweden AB, Karlshamn, Suecia.

50 El alcohol se evaporó del líquido en un evaporador rotatorio a una presión de aproximadamente 25 mbar y a una temperatura de aproximadamente 40 °C hasta que el peso del matraz fue esencialmente constante. El contenido restante de etanol fue esencialmente menor de 1%. El objetivo fue obtener un líquido con el aspecto de aceite transparente a temperatura ambiente. El líquido oleoso se transfirió a viales de vidrio transparentes y se almacenó a temperatura ambiente hasta la evaluación.

55 Las muestras se evaluaron mediante la observación de las muestras en los viales de vidrio y registrando signos de turbidez, precipitación, sedimentación, separación en fases en dos o más fases líquidas, o cambio de color después de 1 o 2 días luego de la preparación y después de 30 días luego de la preparación. En algunos casos se usaron otros intervalos de tiempo (indicados en la tabla 1). Donde se indica, toda la muestra se colocó en un refrigerador (2-8 °C) para provocar la precipitación.

60 Ejemplo 1

65

5 Se mezclaron 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona (UC1010) (5 mg/g) y aceite de cacahuate en una emulsión con etanol como se describió antes, en las concentraciones que se muestran en la tabla 1, y el etanol se evaporó. El peso final de la preparación fue de 20 g. La mezcla tuvo después la forma de un líquido oleoso. Después de un día, cuando se evaluó la muestra, hubo signos de precipitación. A los 30 días el precipitado formó un sedimento en el fondo. Por lo tanto, la formulación no fue estable.

Ejemplo 2

10 El ejemplo 2 se llevó a cabo esencialmente como el ejemplo 1 con la diferencia de que se agregó colesterol (5.5 mg/g). Cuando se evaluó la muestra después de un día, el aspecto de la muestra no había cambiado. Aún seguía sin cambios después de 30 días y después de cuatro meses. Después de cinco meses hubo una ligera precipitación. El ejemplo 2 en comparación con el ejemplo 1 muestra cómo la adición de 5.5 mg/g de colesterol a una solución de 5 mg/g de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en aceite de cacahuate aumenta considerablemente la solubilidad por lo que, en lugar de precipitar, no se produjo ninguna precipitación y la muestra fue estable durante cuatro meses. Sin embargo, se produjo una ligera sedimentación después de 5 meses.

Ejemplos 3 a 49

20 Los ejemplos 3 a 49 se llevaron a cabo esencialmente como se describió antes, con las variaciones en cuanto a la concentración de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona, la mezcla de acilglicerol utilizada, el esteroles utilizado y la concentración de esteroles, que se muestran en la tabla 1.

25 Los datos de los ejemplos 1 a 49 se presentan en la tabla 1. El efecto de la adición de colesterol es evidente, por ejemplo, en los ejemplos 8 y 12, donde la adición de colesterol (10 mg/g) aumentó sustancialmente la solubilidad de modo que la muestra no precipitó sino que en cambio fue estable durante 12 meses.

30 En la tabla 1, "cantidad pesada de UC1010 (mg/g)" es la cantidad de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona por gramo de composición final total incluido el esteroles (cuando hay un esteroles presente). «Vehículo» indica el portador que se está probando. La cantidad de esteroles se indica como "mg/g", es decir, el peso de esteroles por peso de composición final total, incluida la 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona. "Aspecto en la preparación" describe el cambio de aspecto de la mezcla durante la preparación; la preparación suele ser inicialmente una emulsión o una solución en tanto que tiene un aspecto oleoso después de la evaporación del etanol; "Sin cambios" indica una muestra que fue estable y en la que por lo tanto 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona permaneció en solución, sin signos visibles de turbidez, precipitación, sedimentación, separación de fases en dos o más fases líquidas ni cambio de color. Esto también se indica mediante un asterisco (*) en la tabla.

Tabla 1

| Ejemplo | Número de lote | Cantidad pesada de UC1010 (mg/g) | Vehículo | Aspecto en la preparación | Aspecto después de días u otro período de tiempo que se indica | Aspecto después de 30 días u otro período de tiempo que se indica | Comentarios |
|---------|----------------|----------------------------------|---|---|--|---|-------------|
| 1 | ACA09 0630-1 | 5 | Aceite de cacahuate | Emulsión a aceite | Signos de precipitación | Sedimento en el fondo | |
| 2 | ACA09 0629-6 | 5 | Aceite de cacahuate + colesterol (5.5 mg/g) | Emulsión a aceite | Sin cambios * | Ligera sedimentación después de 5 meses | |
| 3 | ACA09 0629-4 | 10 | Aceite de cacahuate | Emulsión a suspensión | Precipitación en casi todo el volumen de la muestra | | |
| 4 | ACA09 0629-3 | 10 | Aceite de cacahuate + colesterol (10 mg/g) | Emulsión a aceite (precipitación después de unas pocas horas) | Sedimento en el fondo | | |
| 5 | ACA09 0629-5 | 20 | Aceite de cacahuate + colesterol | Emulsión a aceite (precipitación) | Sedimento en el fondo | | |

ES 2 566 765 T3

| Ejemplo | Número de lote | Cantidad pesada de UC1010 (mg/g) | Vehículo | Aspecto en la preparación | Aspecto después de días u otro período de tiempo que se indica | Aspecto después de 30 días u otro período de tiempo que se indica | Comentarios |
|---------|----------------|----------------------------------|--|------------------------------|--|---|-------------|
| | | | (20 mg/g) | después de unas pocas horas) | | | |
| 6 | ACA09 0629-8 | 10 | Aceite de oliva + colesterol (10 mg/g) | Emulsión a aceite | Sedimento en el fondo | | |
| 7 | ACA09 0709-2 | 3 | Aceite de sésamo + colesterol (3 mg/g) | Emulsión a aceite | Sin cambios * | Ligera sedimentación después de 13 meses | |
| 8 | ACA09 0702-2 | 5 | Aceite de sésamo | Emulsión a aceite | Precipitación | Sedimento en el fondo | |
| 9 | ACA09 0822-B | 5 | Aceite de sésamo + colesterol (2.5 mg/g) | Emulsión a aceite | Sin cambios * | Precipitación de cristales después de 2 meses | |
| 10 | ACA09 0702-1 | 5 | Aceite de sésamo + colesterol (5 mg/g) | Emulsión a aceite | Sin cambios * | Unas pocas partículas en el fondo | |
| 11 | ACA09 0822-A | 5 | Aceite de sésamo + colesterol (5 mg/g) | Emulsión a aceite | Sin cambios * | Precipitación de cristales después de 2 meses | |
| 12 | ACA09 0822-C | 5 | Aceite de sésamo + colesterol (10 mg/g) | Emulsión a aceite | Sin cambios * | Sin cambios después de 12 meses * | |
| 13 | ACA09 0822-E | 10 | Aceite de sésamo + colesterol (5 mg/g) | Emulsión a aceite | Precipitación de cristales | | |
| 14 | ACA09 0822-D | 10 | Aceite de sésamo + colesterol (10 mg/g) | Emulsión a aceite | Precipitación de cristales | | |
| 15 | ACA09 0822-F | 11 | Aceite de sésamo + colesterol (20 mg/g) | Emulsión a aceite | Precipitación de cristales | | |
| 16 | ACA09 0716-7 | 10 | Aceite de sésamo + β -sitosterol (10 mg/g) | Emulsión a aceite | Sin cambios * | Cristales en el fondo y sobre las paredes del vial | |
| 17 | ACA09 1024-1 | 10 | MCT Akomed R | Solución a aceite | Precipitación de cristales en el correr de una hora | | |
| 18 | ACA09 1024-2 | 10 | MCT Akomed R | Solución a aceite | Ligera precipitación de | | |

ES 2 566 765 T3

| Ejemplo | Número de lote | Cantidad pesada de UC1010 (mg/g) | Vehículo | Aspecto en la preparación | Aspecto después de días u otro período de tiempo que se indica | Aspecto después de 30 días u otro período de tiempo que se indica | Comentarios |
|---------|----------------|----------------------------------|--|---------------------------|---|---|-------------|
| | | | + colesterol (10 mg/g) | | cristales en el fondo después de 2 días | | |
| 19 | ACA09 1025-1 | 15 | MCT Akomed R + colesterol (15 mg/g) | Solución a aceite | Ligera precipitación de cristales en el fondo después de 24 horas | | |
| 20 | ACA09 1024-3 | 10 | 50% de MCT Akomed R, 50% de MCM Akoline | Solución a aceite | Sin cambios * | Sin cambios después de 10 meses * | |
| 21 | ACA09 1024-4 | 10 | 50% de MCT Akomed R, 50% de MCM Akoline + colesterol (10 mg/g) | Solución a aceite | Sin cambios * | Sin cambios después de 10 meses * | |
| 22 | ACA09 1025-2 | 15 | 50% de MCT Akomed R, 50% de MCM Akoline | Solución a aceite | Ligera precipitación de cristales en el fondo después de 1 semana | | |
| 23 | ACA09 1025-3 | 15 | 50% de MCT Akomed R, 50% de MCM Akoline + colesterol (15 mg/g) | Solución a aceite | Sin cambios * | Sin cambios después de 10 meses * | |
| 24 | ACA09 1026-1 | 20 | 50% de MCT Akomed R, 50% de MCM Akoline | Solución a aceite | Ligera precipitación de cristales en el fondo después de 24 horas | | |
| 25 | ACA09 1026-2 | 20 | 50% de MCT Akomed R, 50% de MCM Akoline + colesterol (20 mg/g) | Solución a aceite | Sin cambios * | Muy ligera precipitación después de 2.5 meses | |
| 26 | ACA09 1101-1 | 25 | 50% de Akomed R MCT, 50% de Akoline | Solución a aceite | Ligera precipitación de cristales en el fondo después | | |

ES 2 566 765 T3

| Ejemplo | Número de lote | Cantidad pesada de UC1010 (mg/g) | Vehículo | Aspecto en la preparación | Aspecto después de días u otro período de tiempo que se indica | Aspecto después de 30 días u otro período de tiempo que se indica | Comentarios |
|---------|----------------|----------------------------------|---|---------------------------|--|---|--|
| | | | MCM + colesterol (25 mg/g) | | de 3 días | | |
| 27 | ACA09 1102-1 | 30 | 50% de MCT Akomed R, 50% de MCM Akoline + colesterol (30 mg/g) | Solución a aceite | Primer signo de precipitación después de 2 días | | |
| 28 | ACA09 1025-4 | 15 | Aceite de ricino | Solución a aceite | Ligera precipitación de cristales en el fondo después de 26 días | | |
| 29 | ACA09 1026-3 | 20 | Aceite de ricino | Solución a aceite | Ligera precipitación de cristales en el fondo después de 3 días | | |
| 30 | ACA09 1101-2 | 20 | Aceite de ricino + colesterol (20 mg/g) | Solución a aceite | Sin cambios * | Sin cambios después de 10 meses * | |
| 31 | ACA09 1109-1 | 25 | Aceite de ricino + colesterol (25 mg/g) | Solución a aceite | Sin cambios * | Sin cambios después de 1 mes, muy ligera precipitación después de 2 meses | Sin cambios después de 1 semana refrigerada * |
| 32 | ACA09 1109-2 | 30 | Aceite de ricino + colesterol (31 mg/g) | Solución a aceite | Ligera precipitación de cristales en el fondo después de 8 días | | Pequeños cristales en el fondo después de 1 semana refrigerada - sin cambios después de 2 días * |
| 33 | ACA09 1122-1 | 40 | MCM Akoline | Solución a aceite | Precipitación masiva en el correr de una hora | | |
| 34 | ACA09 1122-2 | 40 | MCM Akoline + colesterol (40 mg/g) | Solución a aceite | Sin cambios después de 24 horas | Precipitación después de 1 semana | |
| 35 | ACA09 1101-4 | 25 | 50% de aceite de ricino , 50% de MCM Akoline + colesterol (25 mg/g) | Solución a aceite | Sin cambios * | Sin cambios después de 10 meses * | Después de 1 semana refrigerada, toda la muestra solidificó, ligera |

ES 2 566 765 T3

| Ejemplo | Número de lote | Cantidad pesada de UC1010 (mg/g) | Vehículo | Aspecto en la preparación | Aspecto después de días u otro período de tiempo que se indica | Aspecto después de 30 días u otro período de tiempo que se indica | Comentarios |
|---------|----------------|----------------------------------|---|---------------------------|---|--|--|
| | | | | | | | precipitación después de la fusión |
| 36 | ACA09 1102-2 | 30 | 50% de aceite de ricino , 50% de MCM Akoline + colesterol (30 mg/g) | Solución a aceite | Sin cambios * | Sin cambios después de 1 mes, muy ligera precipitación después de aprox. 2 meses | Después de 1 semana refrigerada, toda la muestra solidificó, ligera precipitación después de la fusión |
| 37 | ACA09 1108-1 | 34 | 48% de aceite de ricino , 52% de MCM Akoline + colesterol (34 mg/g) | Solución a aceite | Sin cambios de puede 15 días * | Precipitación en toda la muestra después de 1 mes | Sin cambios después de 1 semana refrigerada |
| 38 | ACA09 1108-2 | 38 | 50% de aceite de ricino , 50% de MCM Akoline + colesterol (38 mg/g) | Solución a aceite | Ligera precipitación de cristales en el fondo después de 9 días | | Pequeños cristales en el fondo después de 1 semana refrigerada - sin cambios después de 2 días |
| 39 | ACA09 1120-3 | 40 | 50% de aceite de ricino , 50% de MCM Akoline + colesterol (20 mg/g) | Solución a aceite | Precipitación masiva después de 24 horas | | |
| 40 | ACA09 1120-1 | 40 | 50% de aceite de ricino , 50% de MCM Akoline + colesterol (40 mg/g) | Solución a aceite | Precipitación masiva después de 24 horas | | |
| 41 | ACA09 1122-3 | 40 | 47.3% de aceite de ricino, 47.3% de MCM Akoline, 5.4% de alcohol bencílico + colesterol (40 mg/g) | Solución a aceite | Sin cambios después de 24 horas | Comienza a precipitar | |
| 42 | ACA09 1120-2 | 40 | 50% de aceite de | Solución a aceite | Muy ligera precipitación de | | |

ES 2 566 765 T3

| Ejemplo | Número de lote | Cantidad pesada de UC1010 (mg/g) | Vehículo | Aspecto en la preparación | Aspecto después de días u otro período de tiempo que se indica | Aspecto después de 30 días u otro período de tiempo que se indica | Comentarios |
|---------|----------------|----------------------------------|---|---------------------------|---|---|---|
| | | | ricino , 50% de MCM Akoline + colesterol (60 mg/g) | | cristales en toda la muestra después de 24 h | | |
| 43 | ACA09 1108-3 | 45 | 45% de aceite de ricino , 55% de MCM Akoline + colesterol (45 mg/g) | Solución a aceite | Ligera precipitación de cristales en el fondo después de 9 días | | Cristales en el fondo después de 1 semana refrigerada |
| 44 | ACA09 1121-1 | 45 | 50% de aceite de ricino , 50% de MCM Akoline + colesterol (67.5 mg/g) | Solución a aceite | Ligera precipitación de cristales en toda la muestra después de 24 h | | |
| 45 | ACA09 1121-2 | 50 | 50% de aceite de ricino , 50% de MCM Akoline + colesterol (75 mg/g) | Solución a aceite | Muy ligeras precipitaciones de cristales en toda la muestra después de 24 h | | |
| 46 | ACA09 1216-2 | 5 | Aceite de oliva | Emulsión a aceite | Sin cambios después de 4 días, primeros signos de precipitación después de 5 días | Cristales en el fondo después de 9 meses | |
| 47 | ACA09 1216-1 | 5 | Aceite de oliva + colesterol (10 mg/g) | Emulsión a aceite | Sin cambios después de 3 semanas * | Sin cambios después de 8 meses | |
| 48 | ACA09 1221-2 | 7.5 | Aceite de oliva | Emulsión a aceite | Precipitación después de aprox. 1 hora | | |
| 49 | ACA09 1221-1 | 7.5 | Aceite de oliva + colesterol (7.5 mg/g) | Emulsión a aceite | Sin cambios después de 1 día, muy ligera precipitación después de 1 semana | Cristales en el fondo después de 8 meses | |

Ejemplos 50-75

5 Los ejemplos 50 a 75 se llevaron a cabo esencialmente como los ejemplos 1-49. El monoglicérido de cadena media (MCM) Akoline (lotes 8192270 y 8218940) y el triglicérido de cadena media (MCT) Akomed R (lote 4765) se obtuvieron de AarhusKarlshamns Sweden AB, Karlshamn, Suecia. El etanol absoluto (>99%) se obtuvo de VWR International.

ES 2 566 765 T3

El procedimiento para elaborar y evaluar formulaciones a base de lípidos fue el siguiente: los tamaños de lote fueron de 20 g o 100 g de formulación final. Se pesaron las cantidades deseadas de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona y colesterol en un balón de 250 o 1000 ml dependiendo del tamaño del lote.

5 A cada gramo de mezcla de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona y colesterol se le agregó un volumen de aproximadamente 15 a 30 ml de etanol absoluto. El menor volumen de alcohol por gramo de soluto se usó al preparar el tamaño de lote más grande de 100 g de formulación final. La mezcla se trató en un baño de ultrasonido (que no excedía los 55 °C) hasta que se obtuvo una solución transparente. Esto se logró normalmente en unos pocos minutos. Después se agregaron los glicéridos y la mezcla resultante se trató en un baño de ultrasonido
10 durante unos pocos segundos hasta que se obtuvo un líquido transparente, homogéneo. El alcohol se evaporó del líquido en un evaporador rotatorio a una presión de aproximadamente 20 mbar y a una temperatura de aproximadamente 40 °C hasta que el peso del matraz fue más o menos constante. Generalmente, el contenido restante de etanol fue de 0.5% (p/p) o menos. El tiempo de evaporación fue de 0.5-1.5 h, dependiendo del tamaño del lote. El objetivo era obtener un líquido prácticamente incoloro con el aspecto de un aceite transparente a temperatura ambiente. El líquido se transfirió a viales de vidrio transparentes, que se almacenaron a temperatura ambiente hasta la evaluación. Algunas formulaciones escogidas se dividieron en porciones y se almacenaron a 2-8 °C por períodos de tiempo limitados.

20 La evaluación comprendió la observación de la estabilidad física en el tiempo a temperatura ambiente. Las muestras se observaron en busca de turbidez, precipitación de partículas, agregados o cristales, y la subsiguiente sedimentación y/o separación de fases en dos o más fases líquidas, y/o cambio de color.

25 Fue posible disolver hasta 25 mg de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona por gramo de formulación final basada en 50% de MCT y 50% de MCM (ejemplos 68 y 69) sin ningún cambio notable en el aspecto cuando se almacenó a temperatura ambiente por más de 1 mes. Una de las muestras (ejemplo 69) también resistió el almacenamiento a 2-8 °C y ciclos de temperatura repetidos.

30 Para comprobar la robustez y la reproducibilidad de las formulaciones y el procedimiento para su preparación, se llevó a cabo un aumento del tamaño de lote de 20 g a 100 g de formulación final. Para este procedimiento se eligieron las composiciones correspondientes a los ejemplos 60 y 69. Del comportamiento durante la preparación y las observaciones iniciales de las formulaciones resultantes (ejemplos 74 y 75) se puede concluir que el procedimiento adoptado es tanto robusto como reproducible para la fabricación de hasta 100 g de formulación.

Tabla 2

| Ejemplo | Número de lote | Cantidad de UC1010 (mg/g) | Vehículo | Aspecto en la preparación | Aspecto después de 1-2 días a temperatura ambiente | Aspecto después de aproximadamente 1 mes (si no se indica lo contrario) a temperatura ambiente | Comentarios |
|---------|----------------|---------------------------|---|---------------------------|--|--|-------------|
| 50 | ACA10 0129-1 | 30 | 50% de MCM Akoline, 50% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Signos de precipitación después de 1 día | Precipitación | |
| | | | + colesterol (30 mg/g) | | | | |
| 51 | ACA10 0129-2 | 30 | 50% de MCM Akoline, 50% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Signos de precipitación después de 1 día | Precipitación | |
| | | | + colesterol (45 mg/g) | | | | |
| 52 | ACA10 | 28 | 50% de | Solución a | Sin cambios | Precipitación | Signos de |

ES 2 566 765 T3

| Ejemplo | Número de lote | Cantidad de UC1010 (mg/g) | Vehículo | Aspecto en la preparación | Aspecto después de 1-2 días a temperatura ambiente | Aspecto después de aproximadamente 1 mes (si no se indica lo contrario) a temperatura ambiente | Comentarios |
|---------|----------------|---------------------------|---|---------------------------|--|--|---|
| | 0129-3 | | MCM Akoline, 50% de MCT Akomed R | aceite | | | precipitación después de 1 día en el refrigerador, precipitación importante después de 2 días |
| | | | + colesterol (56 mg/g) | | | | |
| 53 | ACA10 0130-1 | 30 | 67% de MCM Akoline, 33% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Signos de ligera precipitación después de 2 días | Precipitación | |
| | | | + colesterol (30 mg/g) | | | | |
| 54 | ACA10 0130-2 | 30 | 67% de MCM Akoline, 33% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Sin cambios | Precipitación | |
| | | | + colesterol (45 mg/g) | | | | |
| 55 | ACA10 0130-3 | 30 | 67% de MCM Akoline, 33% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Sin cambios | Precipitación | |
| | | | + colesterol (60 mg/g) | | | | |
| 56 | ACA10 0203-B | 20 | 50% de MCM Akoline, 50% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Sin cambios | Sin cambios después de 29 semanas | Resistió 3 días en el refrigerador, pero no 4 días, debido a la solidificación del MCM |
| | | | + colesterol (40 mg/g) | | | | |
| 57 | ACA10 0203-C | 20 | 50% de MCM Akoline, | Solución a aceite | Sin cambios | Sin cambios después de 29 semanas | Resistió 3 semanas en el refrigerador |

ES 2 566 765 T3

| Ejemplo | Número de lote | Cantidad de UC1010 (mg/g) | Vehículo | Aspecto en la preparación | Aspecto después de 1-2 días a temperatura ambiente | Aspecto después de aproximadamente 1 mes (si no se indica lo contrario) a temperatura ambiente | Comentarios |
|---------|----------------|---------------------------|---|---------------------------|--|--|--|
| | | | 50% de MCT Akomed R | | | | |
| | | | + colesterol (60 mg/g) | | | | |
| 58 | ACA10 0204-1 | 20 | 50% de MCM Akoline, 50% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Primeros signos de precipitación después de unas pocas horas, cristales en forma de estrella grandes después de 2 días | Precipitación | |
| | | | + colesterol (100 mg/g) | | | | |
| 59 | ACA10 0204-2 | 20 | 30% de MCM Akoline, 70% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Sin cambios de puede 3 días | Precipitación | |
| | | | + colesterol (40 mg/g) | | | | |
| 60 | ACA10 0206-1 | 20 | 30% de MCM Akoline, 70% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Sin cambios | Sin cambios después de 7 semanas | Resistió 6 días en el refrigerador, pero precipitó después de aproximadamente 2 semanas sin solidificación concomitante de MCM |
| | | | + colesterol (60 mg/g) | | | | Precipitación masiva después de 28 semanas |
| 61 | ACA10 0206-2 | 20 | 30% de MCM Akoline, 70% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Primero signo de precipitación después de aproximadamente 30 min | Precipitación | |
| | | | + colesterol (100 mg/g) | | | | |
| 62 | ACA10 | 20 | 15% de | Solución a | Precipitación | Precipitación | |

ES 2 566 765 T3

| Ejemplo | Número de lote | Cantidad de UC1010 (mg/g) | Vehículo | Aspecto en la preparación | Aspecto después de 1-2 días a temperatura ambiente | Aspecto después de aproximadamente 1 mes (si no se indica lo contrario) a temperatura ambiente | Comentarios |
|---------|----------------|---------------------------|---|---------------------------|--|--|-------------|
| | 0206-3 | | MCM Akoline, 85% de MCT Akomed R | aceite | | | |
| | | | + colesterol (40 mg/g) | | | | |
| 63 | ACA10 0206-4 | 20 | 15% de MCM Akoline, 85% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Sin cambios de puede 1 días | Precipitación | |
| | | | + colesterol (60 mg/g) | | | | |
| 64 | ACA10 0206-5 | 20 | 15% de MCM Akoline, 85% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Signos de precipitación directamente después de la evaporación | Precipitación | |
| | | | + colesterol (100 mg/g) | | | | |
| 65 | ACA10 0213-A | 20 | 100% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Precipitación en el fondo | Precipitación | |
| | | | + colesterol (40 mg/g) | | | | |
| 66 | ACA10 0213-C | 20 | 100% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Precipitación en toda la muestra | Precipitación en toda la muestra | |
| | | | + colesterol (60 mg/g) | | | | |
| 67 | ACA10 0213-B | 20 | 100% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Precipitación directamente después de la evaporación | Precipitación en toda la muestra | |
| | | | + colesterol (80 mg/g) | | | | |

ES 2 566 765 T3

| Ejemplo | Número de lote | Cantidad de UC1010 (mg/g) | Vehículo | Aspecto en la preparación | Aspecto después de 1-2 días a temperatura ambiente | Aspecto después de aproximadamente 1 mes (si no se indica lo contrario) a temperatura ambiente | Comentarios |
|---------|----------------|---------------------------|---|---------------------------|--|--|---|
| 68 | ACA10 0301-1 | 25 | 50% de MCM Akoline, 50% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Sin cambios | Sin cambios | Una porción de la muestra se colocó en el refrigerador: solidificación parcial después de 1 día, pero solución transparente después de la fusión a TA. Después de otro día en el refrigerador la muestra comenzó a precipitar |
| | | | + colesterol (50 mg/g) | | | | Precipitación masiva después de 25 semanas |
| 69 | ACA10 0301-2 | 25 | 50% de MCM Akoline, 50% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Sin cambios | Sin cambios después de 25 semanas | Una porción de la muestra se colocó en el refrigerador: solidificación parcial, pero solución transparente después de la fusión a TA. ¡La muestra resistió ciclos repetidos durante varias semanas sin precipitación! |
| | | | + colesterol (75 mg/g) | | | | |
| 70 | ACA10 0301-3 | 25 | 50% de MCM Akoline, 50% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Muy pequeña cantidad de cristales en forma de aguja después de 1 día | Precipitación | Una porción de la muestra se colocó en el refrigerador: solidificación parcial y muy ligera precipitación después de la fusión a TA. |
| | | | + colesterol (100 mg/g) | | | | |
| 71 | ACA10 0301-4 | 30 | 50% de MCM Akoline, 50% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Sin cambios después de 3 días, ligera tendencia a la precipitación después de 5 días | Precipitación | Una porción de la muestra se colocó en el refrigerador: solidificación parcial y ligera precipitación después de la fusión a TA. |
| | | | + colesterol (60 mg/g) | | | | |
| 72 | ACA10 | 30 | 50% de | Solución a | Sin cambios | Precipitación | Una porción de la |

ES 2 566 765 T3

| Ejemplo | Número de lote | Cantidad de UC1010 (mg/g) | Vehículo | Aspecto en la preparación | Aspecto después de 1-2 días a temperatura ambiente | Aspecto después de aproximadamente 1 mes (si no se indica lo contrario) a temperatura ambiente | Comentarios |
|---------|----------------|---------------------------|---|--|--|--|--|
| | 0301-5 | | MCM Akoline, 50% de MCT Akomed R | aceite | después de 3 días, precipitación después de 5 días | | muestra se colocó en el refrigerador: solidificación parcial e importante precipitación después de la fusión a TA. |
| | | | + colesterol (90 mg/g) | | | | |
| 73 | ACA10 0301-6 | 30 | 50% de MCM Akoline, 50% de MCT Akomed R | Soluciones a cristales (precipitado durante la evaporación; desechado) | - | - | - |
| | | | + colesterol (120 mg/g) | | | | |
| 74 | ACA10 0320 | 25 | 50% de MCM Akoline, 50% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Sin cambios | Sin cambios | Tamaño del lote 100 9 Muy ligera precipitación después de 23 semanas |
| | | | + colesterol (75 mg/g) | | | | |
| 75 | ACA10 0321 | 20 | 30% de MCM Akoline, 70% de MCT Akomed R | Solución a aceite | Sin cambios | Sin cambios | Tamaño del lote 100 9 Ligera precipitación después de 23 semanas |
| | | | + colesterol (60 mg/g) | | | | |

Ejemplo 76

5 El objetivo del estudio fue investigar la farmacocinética comparada en el plasma de una formulación de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona que contenía aceite de sésamo y colesterol después de la administración subcutánea a conejos Nueva Zelanda blancos. Dos grupos de tres conejas recibieron cada una, una sola dosis de 1 mg/kg (formulación como en el ejemplo 7) o 5 mg/kg (formulación como en el ejemplo 10). Luego de la inyección subcutánea en la región dorsal del cuello de los animales, se extrajeron muestras de sangre a 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas post dosis. Las concentraciones de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en el plasma se midieron mediante un método validado de LC-MS/MS. Los datos se presentan en la figura 1 y muestran la concentración plasmática media (ng/mL) de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona para las dos dosis: 1 mg/kg (cuadrados) y 5 mg/kg (círculos).

Ejemplo 77

Se prepararon suspensiones de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona para investigación de la solubilidad de la manera siguiente: primero se disolvió colesterol a temperatura ambiente en aceite de sésamo a una concentración de 10 y 20 mg/ml, respectivamente. Se prepararon suspensiones de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en aceite de sésamo con diferentes cantidades de colesterol en un agitador magnético a aproximadamente 500 rpm, empleando una barra de agitación recubierta con teflón, a temperatura ambiente durante varios días, con ocasionales ciclos de temperatura a 2-8 °C. En ese momento, las partículas se volvieron sustancialmente más pequeñas. Después de eso, se filtraron muestras de las respectivas suspensiones a través de un filtro de 0.2 µm y se analizaron con respecto a la concentración de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona. Los resultados se presentan en la tabla 3 y la figura 2 donde se puede observar que cantidades crecientes de colesterol aumentan la fracción soluble de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona. La figura 2 muestra los datos para una concentración de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona de 10 mg/g. Las figuras 3a y 3b muestran fotografías de microscopía tomadas con un aumento de 5 x de suspensiones con una concentración de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona de 10 mg/g y una relación colesterol:3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona de 1:1 inmediatamente después de mezclar (3a) y después de varios días de agitación (3b).

Tabla 3

| La relación en peso entre colesterol y 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona | Concentración de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en el filtrado (mg/ml) | |
|---|--|--|
| | Concentración inicial de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona de 10 mg/g | Concentración inicial de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona de 40 mg/g |
| 0:1 | 1 | - |
| 1:4 | - | 1.4 |
| 1:2 | - | 1.9 |
| 1:1 | 1.8 | - |
| 2:1 | 2.2 | - |

Ejemplo 78

Se suspendió 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona micrón izada (10 mg/g) con un tamaño medio de partícula de 6 micrómetros en aceite de sésamo con colesterol (20 mg/g) y se agitó como en el ejemplo 77. Se tomaron fotos inmediatamente después de la suspensión (Fig 4a) y después de 19 horas de agitación (Fig 4b).

Conclusión

Se demostró que la presencia de un esteroles como colesterol mejora las posibilidades de formular 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en una composición farmacéutica que contenga acilglicerolos, como una solución oleosa o como una suspensión oleosa.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que contiene 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona, colesterol y una mezcla de acilgliceroles con un contenido de grasa sólida de menos de 25% a 25 °C y 0% a 37 °C.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la mezcla de acilgliceroles es un aceite vegetal.
- 10 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el aceite vegetal se elige del grupo que consiste en aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de oliva y aceite de ricino.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la mezcla de acilgliceroles representa un porcentaje combinado de ácidos grasos con 8 átomos de carbono y 10 átomos de carbono de al menos 95%.
- 15 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la mezcla de acilgliceroles representa una mezcla de monoacilgliceroles, diacilgliceroles y triacilgliceroles.
- 20 6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-ona está disuelta.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que consiste en una suspensión de 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona.
- 25 8. Una composición farmacéutica para administración parenteral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
9. Una composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 30 10. Una composición farmacéutica para administración vaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
11. Una composición farmacéutica para administración nasal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 35 12. Un método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende los pasos de
- 40 a) disolver 3-beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona en etanol,
b) agregar una mezcla de acilgliceroles con un contenido de grasa sólida de menos de 25% a 25 °C y 0% a 37 °C, y un esteroide o uno de sus ésteres,
c) mezclar hasta que se obtiene un líquido homogéneo y
d) evaporar el etanol.
- 45 13. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usar en el tratamiento o la prevención de afecciones del sistema nervioso central elegidas del grupo que consiste en epilepsia, epilepsia dependiente del ciclo menstrual, depresión, depresión relacionada a estrés, migraña, fatiga y en particular fatiga relacionada a estrés, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, cambios en la memoria relacionados a estrés, demencia de Alzheimer, abuso de estupefacientes, efectos secundarios de los anticonceptivos orales y la terapia posmenopáusica, o combinaciones de éstas.
- 50 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para usar en la interrupción de la anestesia inducida por esteroides.

Concentraciones plasmáticas de 3-beta-hidroxi-5-alfa pregnan-20-ona (ng/mL)

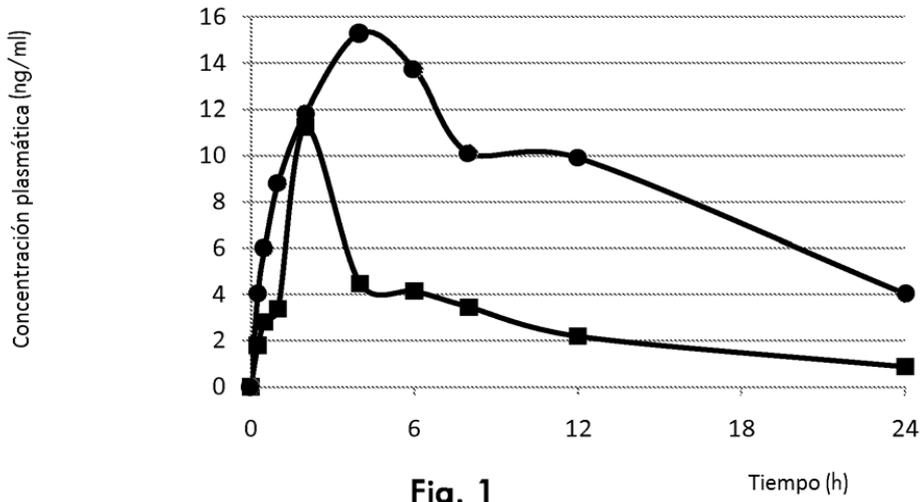


Fig. 1

Concentración en el filtrado de 3-beta-hidroxi-5-alfa-20-ona (0.2 μm) respecto a la relación colesterol: 3-beta-hidroxi-5-alfa-20-ona

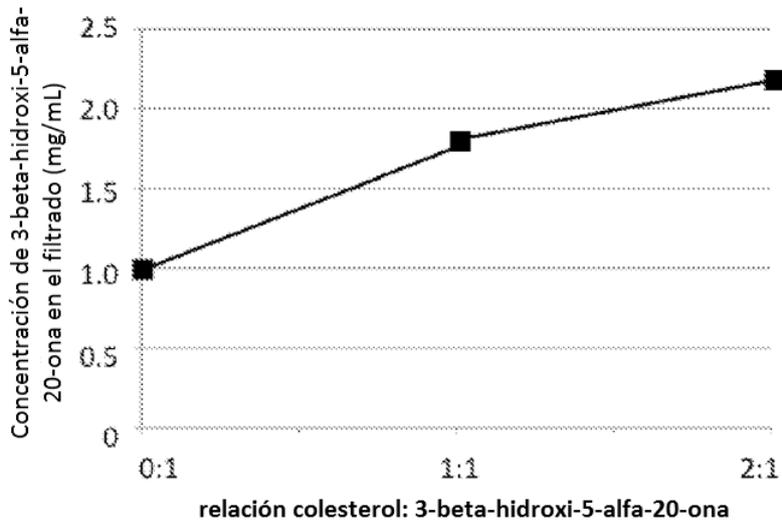


Fig. 2

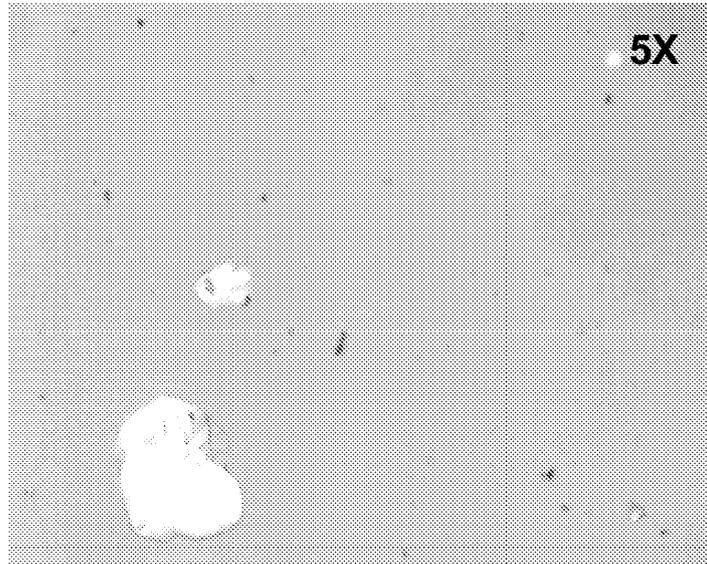


Fig. 3a

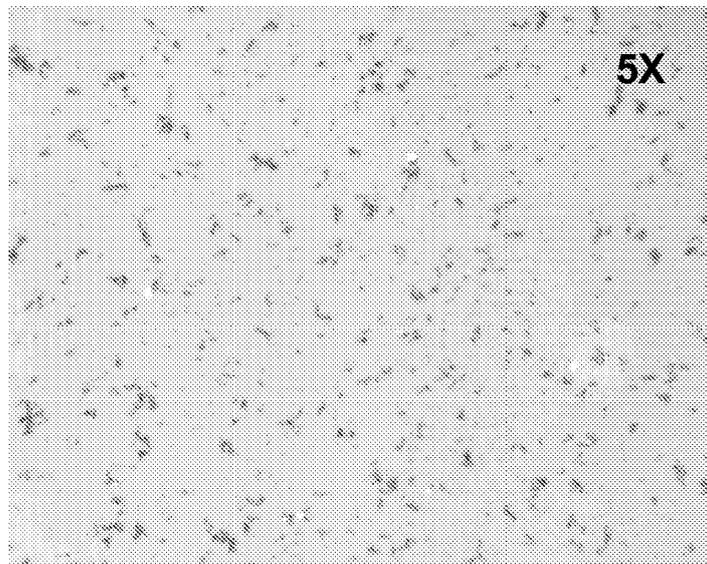


Fig. 3b

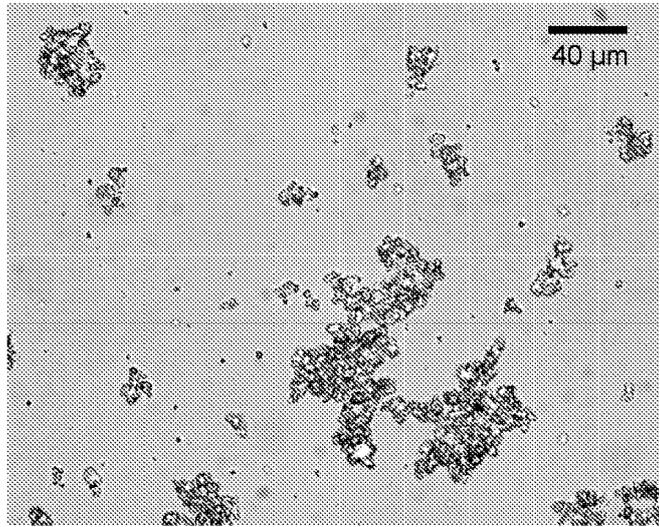


Fig. 4a

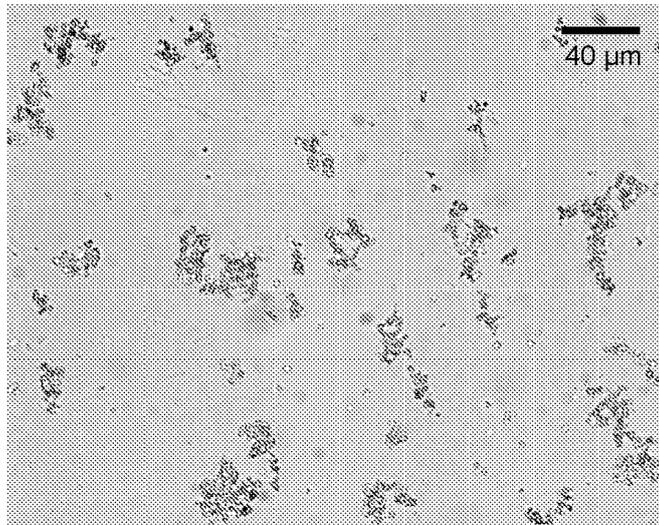


Fig. 4b