

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 074**

51 Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2015 PCT/FR2015/000164**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16016518**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2015 E 15775759 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 3174543**

54 Título: **Derivados de esteroides para el tratamiento de la pérdida auditiva neurosensorial y composición correspondiente**

30 Prioridad:

30.07.2014 FR 1401755

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

30.06.2020

73 Titular/es:

**DENDROGENIX (100.0%)
11 Avenue de l'Hôpital
4000 Liège, BE**

72 Inventor/es:

**DE MEDINA, PHILIPPE;
PAILLASSE, MICHAËL y
ULFENDAHL, MATS**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 770 074 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

Derivados de esteroides para el tratamiento de la pérdida auditiva neurosensorial y composición correspondiente

La presente invención se refiere al tratamiento médico de la pérdida auditiva. De manera más precisa, la presente invención se refiere al uso de una molécula de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; la composición según la invención se administra a un sujeto para evitar su pérdida auditiva o restaurar su audición.

La pérdida auditiva es una condición común, que afecta a más de 360 millones de personas en todo el mundo según la Organización Mundial de la Salud (2012). La pérdida auditiva tenida en cuenta por la Organización Mundial de la Salud, es una pérdida superior a 25 dB. Esta patología tiene importantes consecuencias perjudiciales, tanto económicas como emocionales para los afectados y para la sociedad (de Graaf y col., *Psychosom Med* 64, 61-70), (Fellinger y col., *Acta Psychiatr Scand* 115,243-5), (Fellinger y col., *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 40, 737-42), (Mohr y col., *Policy Anal Brief H Ser* 2, 1-4). Muchos factores, como la edad (50 % de los seres humanos mayores de 65 años, 80 % de las personas mayores de 75 años están afectadas), traumatismos sonoros, físicos o emocionales o incluso factores genéticos pueden estar en el origen de la disfunción o la pérdida de células ciliadas y luego la degeneración del nervio auditivo conduciendo a la pérdida auditiva.

Se sabe que, en un órgano auditivo no lesionado, el sonido se transmite a las células cerebrales especializadas por la vibración del tímpano, que transmite información mecánicamente al oído interno. En el oído interno, hay células ciliadas (en lo sucesivo denominadas HC), que transforman dichas señales mecánicas en señales eléctricas, que generan información eléctrica transmitida al cerebro por las neuronas de un ganglio espiral (en lo sucesivo denominadas SGN). Las células ciliadas son transportadas por un órgano espiral llamado "cóclea"; la cóclea tiene dos cámaras espirales colocadas una al lado de la otra y llenas de líquidos, perilinfa para una y endolinfa para la otra; entre estas dos cámaras se alojan las células ciliadas.

Una pérdida auditiva neurosensorial moderada o grave puede ser causada por al menos tres tipos de disfunción. Por una parte, disfunción o pérdida parcial de células sensoriales HC, por otra parte, degeneración de los axones de las neuronas del ganglio espiral (en lo sucesivo abreviadas SGN), que transmiten al cerebro la señal de las células HC (neuropatía auditiva) y finalmente, la desestructuración de las conexiones sinápticas entre las células HC y las neuronas SGN (sinaptopatía auditiva). Estos diferentes mecanismos que conducen a la pérdida auditiva, se muestran esquemáticamente en la figura 1, que se detallará más adelante en la presente descripción.

En caso de pérdida de células ciliadas, la señal puede ser transducida por un implante coclear, cuyos electrodos reemplazan las células HC; en el ser humano, las SGN degeneran, particularmente perdiendo sus axones que apuntan hacia las células HC, pero no mueren. La clave de la retención o la recuperación de la audición, por lo tanto reside en el crecimiento axonal, que permite reconstruir las conexiones entre el SGN y los transductores que reciben la señal sonora, ya sean células HC o un implante coclear.

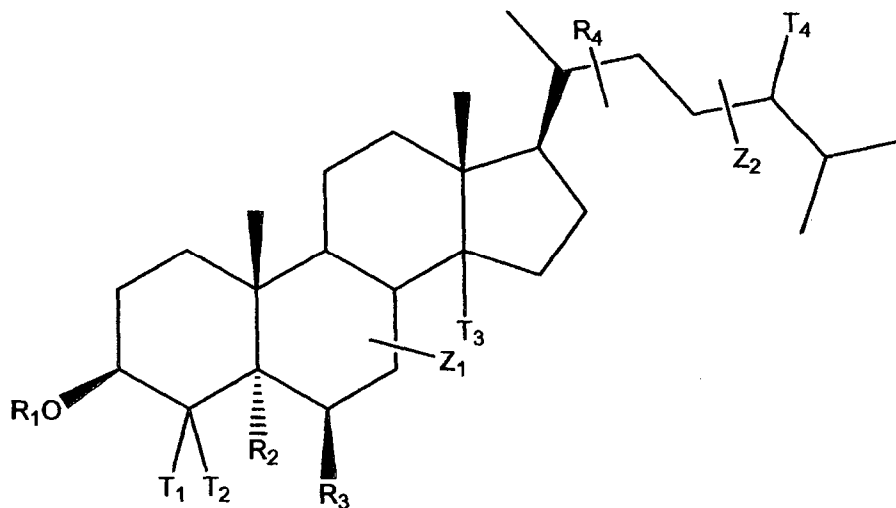
Para la sordera relacionada con la pérdida de células HC, los implantes cocleares solo mejoran la audición, pero su eficacia se ve directamente afectada por la integridad de las SGN, cuya degeneración no impiden; el recrecimiento axonal permitiendo así disminuir la distancia entre las terminaciones nerviosas y los electrodos, constituye un enfoque de interés para mejorar la eficacia de los implantes cocleares (Shibata y col., *Hear Res* 281, 56-64). Para cualquier otra forma, no hay, hoy en día, solución paliativa o curativa satisfactoria. Los factores neurotróficos, solo moléculas que han mostrado un efecto beneficioso en la supervivencia neuronal y el recrecimiento axonal, no se pueden usar debido a efectos secundarios como pérdida de peso (Winkler y col., *Ann Neurol* 41, 82-93), migración celular incontrolada (Williams, *Exp Neurol* 113, 31-7) y el riesgo de cáncer relacionado con la proliferación anómala de células de Schwann (Eriksdotter Jonhagen y col., *Dement Geriatr Cogn Disord* 9, 246-57). Se ha descrito el uso de dexametasona para tratar los trastornos auditivos (Haynes y col., *Laryngoscope*, 2007, 117, 3-15). A pesar de la amplia investigación, no hay, hoy en día, de solución satisfactoria para resolver los problemas mencionados anteriormente y, por tanto, es necesario un nuevo enfoque.

Ya se han descrito nuevos derivados de esteroides, compuestos que inducen la diferenciación neuronal de células tumorales embrionarias pluripotentes, la supervivencia de las motoneuronas en cultivo y la proliferación y diferenciación de precursores neuronales adultos (de Medina y col. 2009, *J Med Chem* 52, 7765-77) et 2003-----)(Khalifa y col., *Biochem Biophys Res Commun* 446, 681-6). Los expertos en la materia no pueden evidentemente deducir que estos compuestos son de interés para patologías, que, como se mostró anteriormente, están relacionadas con un problema de conexión neuronal y no con un problema del número de neuronas en la zona tratada. De este modo, el experto en la materia seguramente no tratará de utilizar los derivados de esteroides en cuestión para reformar las conexiones entre, por una parte, las neuronas SGN y por otra parte, un transmisor de señal constituido por células ciliadas al menos parcialmente funcionales o electrodos de implantes cocleares.

No obstante, Ahora se ha observado, según la invención, que si se usan estos compuestos en un animal de laboratorio sordo por estrés, se obtiene una retención de transmisión de la información sonora traducida en forma de pulso eléctrico (por los electrodos de un implante coclear que reemplaza las células ciliadas), la información siendo transmitida a través de las SGN al cerebro, y esto, sin aumentar el número de SGN de dicho animal.

La presente invención tiene, en consecuencia, como objeto a una composición farmacéutica para prevenir la pérdida

auditiva en un sujeto o para obtener una restauración terapéutica al menos parcial de la audición de un sujeto tratado que tiene, antes del tratamiento, una función auditiva reducida, poniendo dicha composición en contacto con al menos una parte de la cóclea del oído que tiene una función auditiva reducida, dicha composición caracterizándose porque contiene, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, una dosis significativamente activa de al menos un compuesto de fórmula (I):



fórmula en la que:

R₁ = H o R-CO, con R = H, CH₃ o C₂H₅;

R₂ = H u OH;

R₃ = -NR₅R₆, R₅ siendo H o (CH₂)₃NH₂ y R₆ siendo tomado del grupo formado por -(CH₂)₄NH₂; -(CH₂)₃NH(CH₂)₄NH₂; -(CH₂)₄NH(CH₂)₃NH₂;

-(CH₂)₃NH(CH₂)₄NH(CH₂)₃NH₂; -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₂-imidazol-4-ilo y -(CH₂)₂-indol-3-ilo;

R₄ = H u OH en la posición 20, 22, 24, 25, 26 o 27, colocado para obtener un centro asimétrico de configuración R o S;

Z₁ y Z₂ son los números de doble enlace (0 o 1) entre los átomos C7 y C8 o C22 y C23 respectivamente; T₁, T₂ y T₃ = H o CH₃, independientemente los unos de los otros; T₄ = H, CH₃, o C₂H₅, colocado para obtener un centro asimétrico de configuración R o S en la posición 24 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de al menos un compuesto de fórmula (I).

Entre las composiciones definidas anteriormente, se encontró que los resultados obtenidos fueron particularmente interesantes para los compuestos de los subgrupos en los que:

a) el (o los) compuesto(s) de fórmula (I), que contiene, está (son) definido por Z₁ = 0; R₁ = H; R₂ = OH; R₃ = -NHR₆ en el que R₆ es -(CH₂)₃NH(CH₂)₄NH(CH₂)₃NH₂ o -(CH₂)₂-imidazol-4-ilo; T₁ = T₂ = T₃ = H;

b) el (o los) compuesto(s) de fórmula (I), que contiene, está (son) definido por Z₁ = 0 o 1, R₁ = H; R₂ = OH; R₃ = -NHR₆ en el que R₆ es -(CH₂)₃NH(CH₂)₄NH₂ o -(CH₂)₄NH(CH₂)₃NH₂; T₁ = T₂ = T₃ = H; R₄ = H u OH en la posición 22 o 27;

c) el compuesto de fórmula (I), que contiene, se define por Z₁ = 0; R₁ = acetilo; R₂ = OH; R₄ = H; R₃ = NH-(CH₂)₂-imidazol-4-ilo y T₁ = T₂ = T₃ = H.

Según un primer aspecto de la invención, la restauración provocada por la composición según la invención es una mejora en la eficacia de un implante coclear previamente colocado en el sujeto tratado.

Según otro aspecto de la invención, la restauración obtenida con la composición según la invención, mejora la funcionalidad de las neuronas del ganglio espiral en el sujeto tratado, antes de practicar, sobre dicho sujeto, al menos una terapia destinada a estimular dichas neuronas o células ciliadas internas y externas.

Según otro aspecto de la invención, la restauración provocada por la composición según la invención beneficia a un sujeto, que requiere la colocación de un implante coclear debido a una pérdida auditiva debida a un traumatismo o enfermedad, dicha restauración manteniendo la funcionalidad de las neuronas del ganglio espiral antes de la implantación de dicho implante coclear.

Según otro aspecto de la invención, la composición según la invención se usa para hacer que un sujeto sea más adecuado para beneficiarse posteriormente de la terapia dirigida a restaurar todo o parte del oído interno, dicha terapia siendo elegida entre el grupo formado por trasplante de células madre, regeneración de células ciliadas por transdiferenciación de células de soporte, por transfección génica o por bloqueo génico en cualquier parte del oído

interno.

Según otro aspecto de la invención, la composición según la invención se administra por vía oral, intravenosa, intratimpánica, intracoclear, en la ventana redonda u ovalada de la cóclea intracraneal, nasal o en el tímpano.

5 Según otro aspecto de la invención, la composición según la invención se coloca en el oído interno mediante un electrodo impregnado o untado con dicha composición, o mediante un electrodo que comprende una cánula cargada con dicha composición o también mediante un electrodo compuesto parcialmente por uno o más compuestos de fórmula (I).

10 Según otro aspecto de la invención, la restauración obtenida por la composición según la invención beneficia a un sujeto cuyo traumatismo ha sido generado por un nivel ototóxico de ruido, agentes ototóxicos como radiaciones, antibióticos, antiinflamatorios, agentes de quimioterapia, metales pesados o la edad del sujeto.

Según otro aspecto de la invención, la composición según la invención permite una restauración que beneficia a un sujeto cuya pérdida auditiva fue generada por una enfermedad tomada entre el grupo formado por una otitis, Síndrome de Pendred, Niemann-Pick, Smith-Lemli-Optiz, Stickler, Alport, Charge, Jervell y Lange-Nielsen, Norrie, Usher, Waardenburg y Perrault, una neurofibromatosis de tipo 2 o un síndrome bronquio-oto-renal.

15 La presente invención también se refiere al uso de una composición como se definió anteriormente para mantener y/o mejorar la calidad de las conexiones entre las SGN, por una parte, y las células ciliadas o electrodos de un implante coclear, por otra parte.

La realización de la invención se ilustra mediante tres ejemplos a los que corresponde un dibujo que comprende cinco figuras.

20 La figura 1 es un diagrama relacionado con diferentes afecciones del oído interno que conducen a las pérdidas auditivas neurosensoriales que la presente invención puede remediar, y a los efectos celulares relacionados con las mismas.

25 Esta figura tiene tres cuadros: el cuadro izquierdo muestra el enlace sináptico S de una célula HC con una SGN en el caso de un sujeto sin afección del oído interno. El cuadro central presenta el estado de las uniones SGN/HC en tres casos de disfunción de A, B, C: en la disfunción A, la neurona SGN ya no recibe información de su sinapsis S debido al no funcionamiento de la célula HC (línea de puntos) previamente conectada a S; en la disfunción B, la SGN ya no recibe información de su sinapsis porque esta última ya no cumple su función de unión (columna izquierda) y la SGN degenera (columna derecha); en la disfunción C, la SGN ya no tiene una sinapsis receptora operativa (columna izquierda) y, por lo tanto, la emisión de la célula HC no puede alimentar a la SGN que, desde entonces, degenera (columna derecha). El cuadro derecho presenta el resultado cuando los productos DA o DB actúan sobre los elementos afectados por las disfunciones A (pérdida de HC), B (sinaptopatía) y C (neuropatías) y las representaciones en la columna derecha muestran los estados después del tratamiento y la recuperación parcial de la audición (el rectángulo D muestra esquemáticamente una estimulación eléctrica de la SGN).

30 La figura 2 es un gráfico que muestra la curva en el tiempo de la respuesta auditiva evocada eléctricamente del tronco encefálico (eABR) cuando el tratamiento con la composición según la invención comienza dos días después del inicio de la inducción de ototoxicidad por neomicina.

La Figura 3 es un gráfico que muestra la curva en el tiempo de la respuesta auditiva evocada eléctricamente del tronco encefálico (eABR) cuando el tratamiento con la composición comienza dieciséis días después del inicio de la inducción de ototoxicidad por neomicina.

40 La figura 4 es un diagrama de barras que muestra el número de neuronas del ganglio espiral en los experimentos relacionados con las figuras 1 y 2 en comparación con lo que se obtiene con un oído que no ha sido expuesto a neomicina (primera barra a la izquierda en la figura 4).

45 La figura 5 es una serie de tres fotografías de láminas de la cóclea tomadas a nivel del medio del modiol que ilustran la cuantificación del número de neuronas del ganglio espiral informado en la figura 4, así como el crecimiento axonal causado por los tratamientos. En cada fotografía, se ha indicado la naturaleza del producto utilizado para el tratamiento (AP, DB y GDNF).

En las figuras, se han utilizado las siguientes abreviaturas:

50 AP: perilinfa artificial (acetato de Ringer)
 DA: 6β-[2-(1H-imidazol-4-il)etilamino]-colestano-3β,5α-diol
 DB: 6β-[3-(4-aminobutilamino)propilamino]-colestano-3β,5α-diol
 eABR: respuesta auditiva evocada eléctricamente del tronco encefálico
 Neo: Neomicina
 GDNF: factor neurotrófico obtenido de la glía
 SGC: célula ganglionar espiral

La Tabla 1 resume el impacto de las moléculas utilizadas en los Ejemplos 1 a 3 en la densidad de las SGN y la respuesta auditiva evocada eléctricamente del tronco encefálico (eABR).

En lo sucesivo, los términos "conexión" y "conexión sináptica" se refieren a una interacción funcional entre las neuronas del ganglio espiral y las células ciliadas o los electrodos de un implante coclear que permite la estimulación apropiada de dichas neuronas del ganglio espiral.

El término "estrés" se refiere a una causa de pérdida de conexión sináptica funcional y/o pérdida de proyecciones de las neuronas del ganglio espiral.

Los estudios de los Ejemplos 1 a 3 se realizaron en cobayas (250-500 g). Todos los animales están equipados con un electrodo de platino-iridio insertado en la cóclea para imitar un implante coclear. Los experimentos se realizaron según el protocolo descrito por Raphael y sus colaboradores (Shinohara y col., 2002, Proc. Nati. Acad. Sci. USA, 99, 1657-60).

Ejemplo 1: Efecto del tratamiento precoz con un derivado de fórmula (I) en la excitabilidad de las neuronas del ganglio espiral SGN

Los animales se anestesian (10 mg/kg de xilazina y 40 mg/kg de ketamina por vía intramuscular) y el oído interno se abre post-auricularmente. Se conectó una cánula precargada que contenía 24 μ l de sulfato de neomicina al 10 % a una minibomba osmótica (ALZET 2002, DURECT Corp., CA, USA) con un caudal de 0,5 μ l/hora. La cánula entra en la cóclea cerca de la ventana redonda para alcanzar la *scala tympani*. Después de 48 horas, la cánula se llenó con una solución de 6 β -[2-(1 H-imidazol-4-il)-etilamino]-colestano-3 β ,5 α -diol (1 μ M), o con una solución de 6 β -[3-(4-aminobutilamino)propilamino]-colestano-3 β ,5 α -diol (1 μ M), o con GDNF (1 μ g/ml), o con perilinfina artificial que sirve de control. Después de dos semanas, la bomba se retira y se reemplaza por una bomba idéntica nueva que se llena previamente de manera similar. Después de dos semanas más, se retira la bomba y se sella la cánula durante dos semanas más. Esta técnica se describe en detalle en la página 1658 de la publicación Shinohara identificada anteriormente.

Las mediciones de los umbrales de respuesta auditiva evocados eléctricamente del tronco encefálico (eABR) se realizan utilizando un electrodo de iridio-platino (Pt-Ir 90 %-10 %, 250 μ m de diámetro) insertado 1,5 mm en la cóclea (*scala tympani*) a través de la ventana redonda cuando se coloca la bomba, un electrodo de retorno (Pt-Ir, 125 μ m de diámetro), colocado contra el hueso occipital, debajo de los músculos de la nuca. La medición de los umbrales de eABR durante todo el experimento no mostró ninguna diferencia significativa entre los grupos hasta la segunda semana. A partir de ahí, existe una disminución significativa de los umbrales de eABR entre los grupos tratados y el grupo control ($p < 0,05$ a las dos semanas y $p < 0,001$ más allá de la cuarta semana), como se muestra en la figura 2. A partir de la sexta semana, no se puede obtener eABR en animales en el grupo de control. No hay estimulación posible de eABR en animales colocados en las mismas condiciones que las definidas anteriormente, pero no tratados con los productos DA o DB.

Ejemplo 2: Efecto de un tratamiento retardado realizado con los derivados DA o DB usados en el Ejemplo 1 en la excitabilidad de las neuronas del ganglio espiral

El procedimiento utilizado es el mismo que en el Ejemplo 1, con la diferencia de que, después de la infusión de sulfato de neomicina, las bombas se llenan de perilinfina artificial durante dos semanas. Durante el reemplazo, las bombas se reemplazan por bombas idénticas que contienen una solución de 6 β -[2-(1 H-imidazol-4-il)-etilamino]-colestano-3 β ,5 α -diol (1 μ M), o una solución de 6 β -[3-(4-aminobutilamino)propilamino]-colestano-3 β ,5 α -diol (1 μ M), o GDNF (1 μ g/ml), o perilinfina artificial, que sirve como control. Estas bombas se reemplazan después de dos semanas con bombas idénticas precargadas con las mismas soluciones durante dos semanas adicionales.

La medición de los umbrales de respuesta auditiva evocados eléctricamente del tronco encefálico (eABR) durante todo el experimento mostró diferencias significativas entre los grupos tratados y el grupo control hasta la cuarta semana. A partir de la quinta semana, ya no hay ninguna diferencia significativa entre el grupo tratado con 6 β -[2-(1H-imidazol-4-il)-etilamino]-colestano-3 β ,5 α -diol y el grupo control, mientras que hay una diferencia significativa entre el grupo tratado con 6 β -[3-(4-aminobutilamino)propilamino]-colestano-3 β ,5 α -diol y el grupo control ($p < 0,001$) como se muestra en la Figura 3. No hay estimulación posible de eABR en animales colocados en las mismas condiciones que las definidas anteriormente, pero no tratados con los productos DA o DB.

Ejemplo 3: Cuantificación de la densidad de SGN en el canal de Rosenthal

Después de la medición final del umbral de eABR, los animales se anestesian profundamente, por vía intraperitoneal, con pentobarbital sódico (25 mg/kg) y se perfunden por vía intracardiaca con solución salina (37 °C), que elimina la sangre, luego con una solución fría de glutaraldehído (2,5 % en tampón fosfato 0,1M), que fija los tejidos. El hueso temporal se extrae y luego se abre la *bulla* para revelar la cóclea. Una pequeña ventana se abre en el vértice de la cóclea y la membrana de la ventana redonda para poder lavar suavemente la cóclea con la solución de glutaraldehído. La cóclea se descalcifica en una solución de EDTA (0,1M en tampón fosfato) para permitir que se realicen cortes. Después de descalcificación, la cóclea se deshidrata y se incluye en "plástico JB-4" (Polyscience Inc, Warrington, PA). La cóclea se secciona en láminas de 4 μ m de grosor. En la mitad de *modiolo*, que se caracteriza por una lámina, en

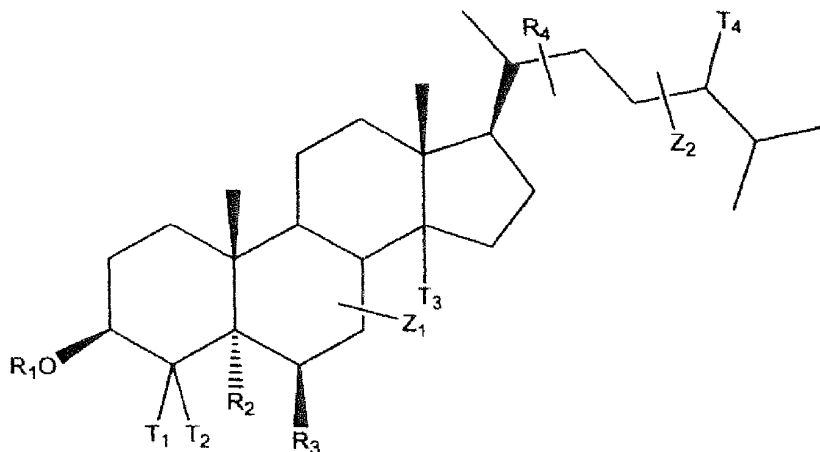
5 la que podemos distinguir seis secciones del canal de Rosenthal, uno de cada tres cubreobjetos se guarda para el análisis (lo que evita contar varias veces las mismas neuronas del ganglio espiral). Las láminas se montan montados en portaobjetos con "Paragon", se tiñen con azul de toluidina y se preparan para microscopía. Las seis secciones del canal de Rosenthal de seis láminas se analizan para cada grupo de animales (Sigma Pro Scan) para contar las neuronas del ganglio espiral. Los criterios utilizados para una SGN son un diámetro celular entre 14 y 20 μm con un núcleo con un diámetro de 7 a 10 μm . La densidad media de SGN se calcula así y se presenta en la figura 4; Las secciones del canal de Rosenthal se muestran en la figura 5.

10 Para el ejemplo 1, solo el tratamiento con GDNF induce una diferencia significativa en el número de SGN en comparación con el grupo control tratado con perilinfa artificial ($P < 0,001$). Para el ejemplo 2, vemos que ningún tratamiento retrasado induce una diferencia significativa en comparación con el grupo control.

Sin embargo, el análisis histológico revela (ver Figura 5), para animales tratados con DB, que los axones de SGN parecen gruesos y largos, mientras que no son distinguibles para los animales tratados con PA. Esto explica la eficacia de la DB porque la resistencia eléctrica de la neurona es menor cuanto mayor sea el tamaño del axón (reduciendo la distancia entre el transductor de señal y la neurona).

REIVINDICACIONES

1. Composición para su uso para prevenir una pérdida de audición en un sujeto o para obtener una restauración al menos parcial de la audición de un sujeto tratado que tiene, antes del tratamiento, una función auditiva reducida, poniendo dicha composición en contacto con al menos una parte de la cóclea del oído que tiene una función auditiva reducida, dicha composición **caracterizada porque** contiene, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I):



(I)

- fórmula en la que R₁ = H o R-CO con R = H, CH₃ o C₂H₅; R₂ = H u OH; R₃ = -NR₅R₆, R₅ siendo H o -(CH₂)₃NH₂ y R₆ siendo tomado entre el grupo formado por -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃ NH(CH₂)₄ NH₂; -(CH₂)₄NH(CH₂)₃NH₂; -(CH₂)₃NH(CH₂)₄NH(CH₂)₃NH₂; -(CH₂)₃NH₂; -(CH₂)₂-imidazol-4-ilo y -(CH₂)₂-indol-3-ilo; R₄ = H u OH en la posición 20, 22, 24, 25, 26 o 27, colocado para crear un centro asimétrico de configuración R o S; Z₁ y Z₂ representando cada uno el número de dobles enlaces entre los átomos de carbono C7 y C8 y C22 y C23 respectivamente (0 o 1); T₁, T₂ y T₃ = H o CH₃ independientemente los unos de los otros; T₄ = H, CH₃, C₂H₅ colocado para obtener un centro asimétrico de configuración R o S en la posición 24; y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de al menos un compuesto de fórmula (I).
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, **caracterizada porque** el (o los) compuesto(s) de fórmula (I), que contiene, está (son) definido por Z₁ = 0, R₁ = H; R₂ = OH; R₃ = NHR₆ en el que R₆ es -(CH₂)₃NH(CH₂)₄NH(CH₂)₃NH₂ o -(CH₂)₂-imidazol-4-ilo; T₁ = T₂ = T₃ = H.
3. Composición para su uso según la reivindicación 1, **caracterizada porque** el (o los) compuesto(s) de fórmula (I), que contiene, está (son) definido por Z₁ = 0 o 1; R₁ = H; R₂ = OH; R₃ = -NHR₆ en el que R₆ es -(CH₂)₃NH(CH₂)₄NH₂ o -(CH₂)₄NH(CH₂)₃NH₂; T₁ = T₂ = T₃ = H; R₄ = H u OH en la posición 22 o 27.
4. Composición para su uso según la reivindicación 1, **caracterizada porque** el compuesto de fórmula (I), se define por Z₁ = 0; R₁ = acetilo; R₂ = OH; R₄ = H; R₃ = NH-(CH₂)₂-imidazol-4-ilo y T₁ = T₂ = T₃ = H.
5. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para mejorar la transmisión de la señal auditiva al cerebro desde el transductor de la señal (células ciliadas o electrodo).
6. Composición para su uso según la reivindicación 5, para mejorar la eficacia de un implante coclear colocado previamente en un sujeto tratado.
7. Composición para su uso según la reivindicación 5, para mejorar la funcionalidad de las neuronas del ganglio espiral en un sujeto tratado antes de practicar en dicho sujeto al menos una terapia destinada a estimular el número y/o la funcionalidad de dichas neuronas o células ciliadas internas y externas.
8. Composición para su uso según la reivindicación 5, para mantener la funcionalidad de las neuronas del ganglio espiral antes de la implantación de un implante coclear en un sujeto que requiere la colocación de dicho implante coclear debido a una pérdida auditiva debido a un traumatismo o enfermedad.
9. Composición para su uso según la reivindicación 5, para que un sujeto pueda beneficiarse posteriormente de la terapia dirigida a restaurar todo o parte de su oído interno, dicha terapia perteneciendo al grupo formado por trasplante de células madre, regeneración de células ciliadas por transdiferenciación de células de soporte, transfección génica y bloqueo génico en todo o parte del oído interno.
10. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** la restauración beneficia a un sujeto, cuyo traumatismo fue generado por un nivel ototóxico de ruido, agentes ototóxicos, radiaciones,

antibióticos, antiinflamatorios, agentes de quimioterapia, metales pesados, o el envejecimiento del sujeto.

5 11. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** la restauración beneficia a un sujeto, cuya pérdida auditiva fue causada por una enfermedad tomada entre el grupo formado por otitis, Síndrome de Pendred, Niemann-Pick, Smith-Lemli-Opitz, Stickler, Charge, Jervell y Lange-Nielsen, Norrie, Usher, Waardenburg o Perrault, una neurofibromatosis de tipo 2 o un síndrome bronquio-oto-renal.

12. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para mantener y/o mejorar la calidad de las conexiones entre las SGN, por una parte, y las células ciliadas o electrodos cocleares, por otra parte.

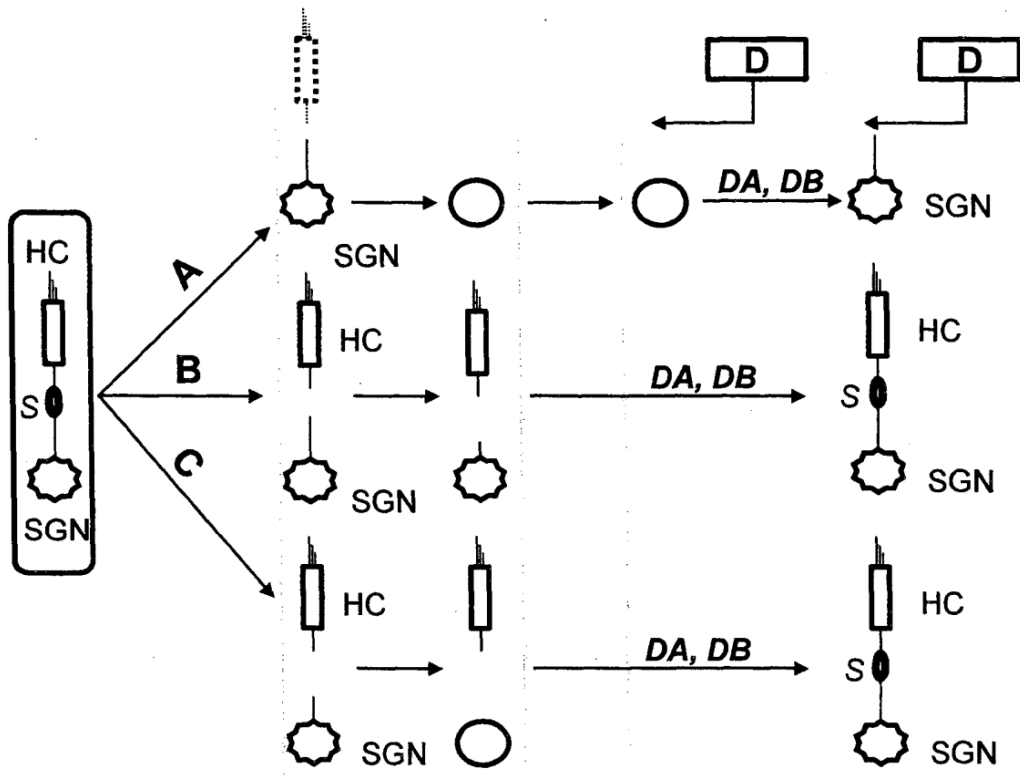


Figura 1

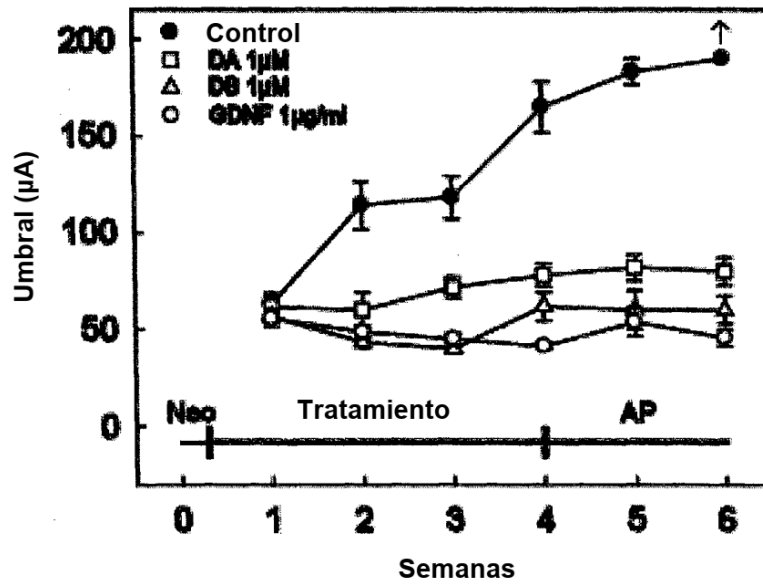


Figura 2

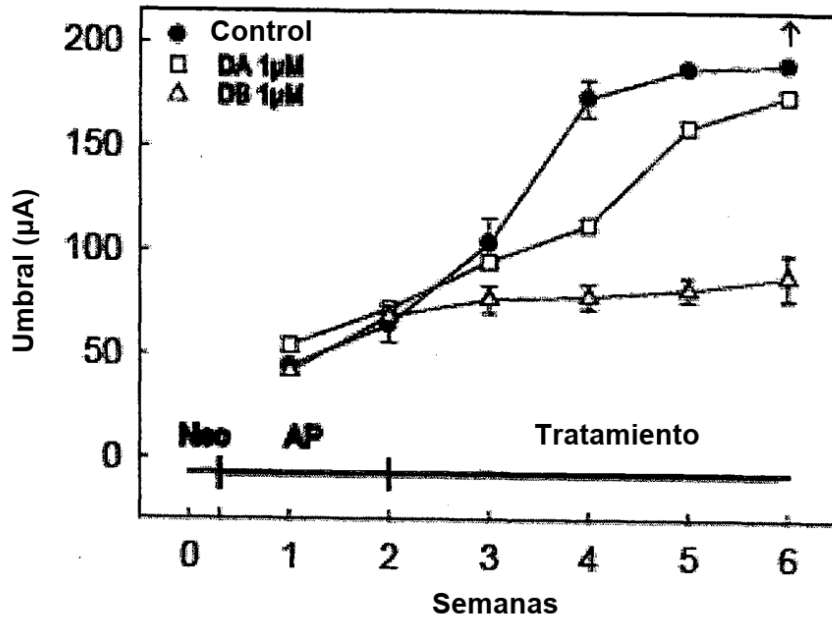


Figura 3

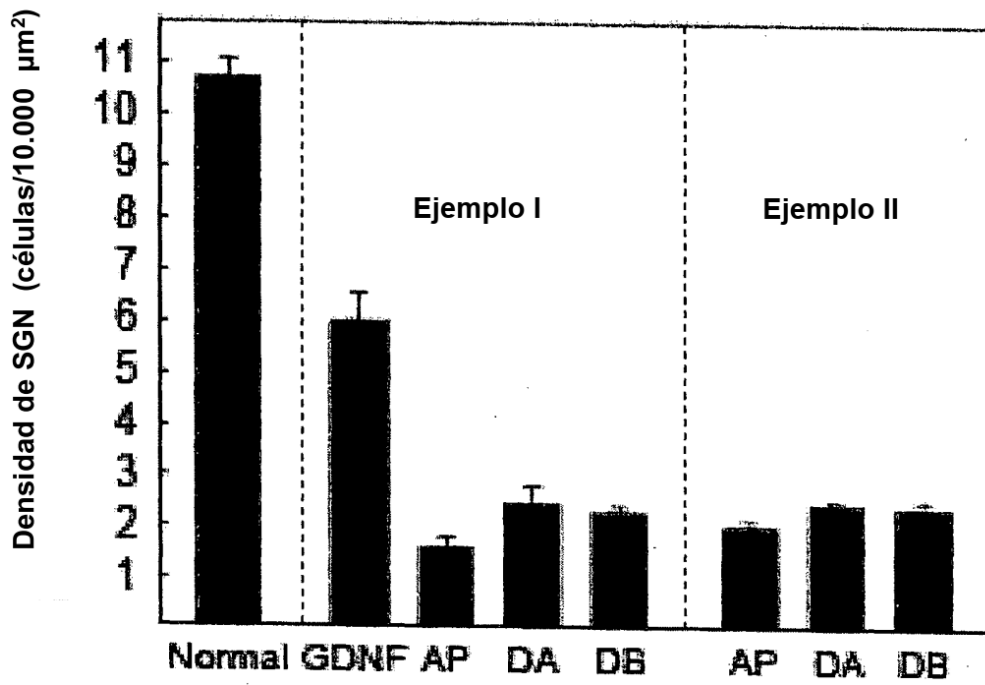


Figura 4

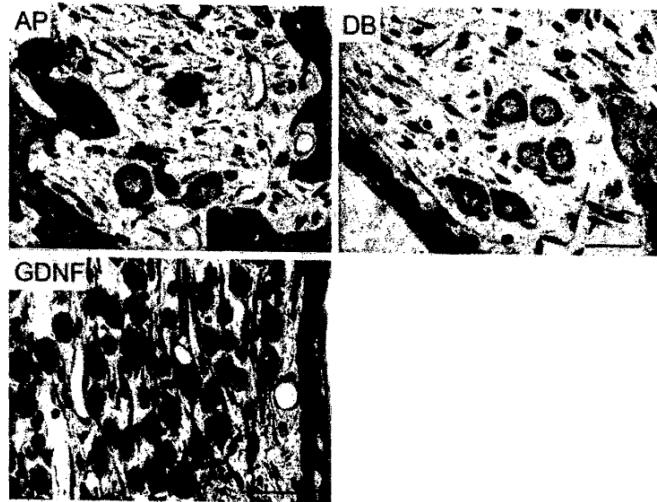


Figura 5

R1	R2	R6	Z1	R4	Protección : 100 % - (umbral tratado D42 – umbral tratado D0)/ (umbral control D42 – umbral tratado D0)		Densidad de SGN (/10000 μm^2) Ej 2
					Ej 1	Ej 2	
H	OH	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	1	H	101 ± 7	79 ± 12	$2,6 \pm 0,3$
H	OH	$-(\text{CH}_2)_2$ -imidazol-4-ilo	0	H	96 ± 5	16 ± 4	$2,6 \pm 0,2$
Ac	OH	$-(\text{CH}_2)_2$ -imidazol-4-ilo	0	H	95 ± 6	18 ± 7	$2,7 \pm 0,4$
H	OH	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	0	22-OH	101 ± 4	75 ± 13	$2,5 \pm 0,6$
H	OH	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	0	27-OH	100 ± 8	74 ± 10	$2,4 \pm 0,7$
H	OH	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	0	H	101 ± 6	74 ± 7	$2,8 \pm 0,4$
H	OH	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	0	H	102 ± 9	78 ± 8	$2,7 \pm 0,5$

Tabla 1