

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
27 novembre 2008 (27.11.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/142231 A2

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/575 (2006.01) A61K 47/44 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 36/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(74) Mandataire : SANTARELLI; Bureau de Marseille, 146,
rue Paradis, F-13294 Marseille Cedex 6 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/000406

(22) Date de dépôt international : 26 mars 2008 (26.03.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0702247 28 mars 2007 (28.03.2007) FR

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
TROPHOS [FR/FR]; Parc Scientifique de Luminy, Lu-
miny Biotech Entreprises, Case 931, F-13288 Marseille
Cedex 9 (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasienn (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DROUOT,
Cyrille [FR/FR]; 392, clos Jean Aicard, F-83300 Draguig-
nan (FR). BERNA, Patrick [FR/FR]; 16, rue Agostini,
f-13260 Cassis (FR).

Publiée :
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport



WO 2008/142231 A2

(54) Title: NOVEL COMPOSITION BASED ON CHOLEST-4-ENE-3-ONE OXIME

(54) Titre : NOUVELLE COMPOSITION À BASE D'OXIME DE CHOLEST-4-ÈN-3-ONE

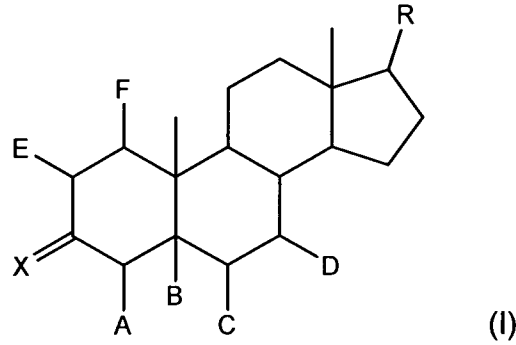
(57) Abstract: The invention relates to a novel composition, particularly a pharmaceutical composition comprising cholest-4-ene-3-one oxime and an oil selected from sesame oil, olive oil, soybean oil, cottonseed oil, or a commercially available mixture of medium-chain triglycerides (ESTASAN[®], MYGLIOL[®]), or a mixture of these oils, preferably sesame oil, olive oil or soybean oil, even more preferably sesame oil.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet une nouvelle composition, particulièrement une composition pharmaceutique comprenant de l'oxime de cholest-4-èn-3-one et une huile choisie parmi l'huile de sésame, l'huile d'olive, l'huile de soja, l'huile de coton, ou un mélange de triglycérides à chaîne moyenne commercial (ESTASAN[®], MYGLIOL[®]), ou un mélange de ces huiles, préférentiellement de l'huile de sésame, de l'huile d'olive ou de l'huile de soja, de façon encore plus préférée de l'huile de sésame.

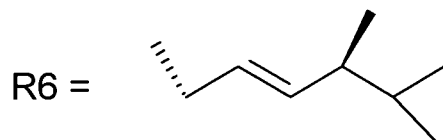
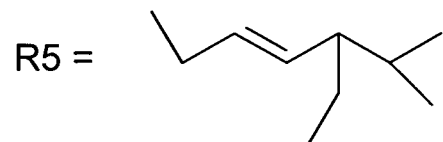
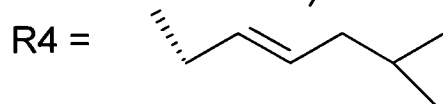
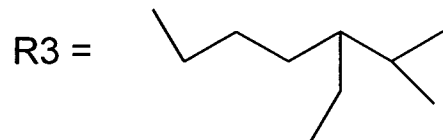
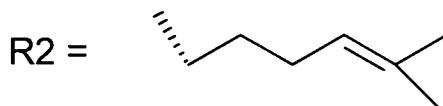
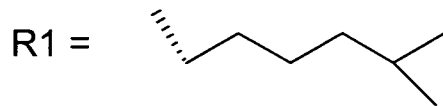
Nouvelle composition à base d'oxime de cholest-4-èn-3-one

La présente demande concerne une composition, particulièrement une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule I

5



dans laquelle X représente un groupement =N-OH,
R représente un groupement choisi parmi



10

A représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec B une liaison carbone-carbone

B représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy ou ensemble

avec A une liaison carbone-carbone,

C représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec D une liaison carbone-carbone,

5 D représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec C une liaison carbone-carbone,

E représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec F une liaison carbone-carbone,

F représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec E une liaison carbone-carbone,

10 ou l'un de ses esters, particulièrement de l'oxime de cholest-4-èn-3-one.

Plus précisément, l'invention concerne une composition, particulièrement une composition pharmaceutique, administrable oralement contenant un composé tel que décrit précédemment et au moins une huile choisie parmi l'huile de sésame, l'huile d'olive, l'huile de soja, l'huile de coton ou un mélange de
15 triglycérides à chaîne moyenne (comme par exemple l'ESTASAN®, MYGLIOL®), ou un mélange de ces différentes huiles. De préférence, l'huile de sésame sera utilisée.

Les composés de formule I, particulièrement l'oxime de cholest-4-èn-3-one comme par exemple ceux décrits dans la demande internationale WO
20 2004/082581, sont généralement très insolubles en milieu aqueux. Avec de tels principes actifs, des difficultés apparaissent lors de la mise au point de formulations chimiquement et physiquement stables.

Or ces composés sont de potentiels composés cytoprotecteurs et sont potentiellement utilisables comme médicament, particulièrement comme
25 médicaments utilisables dans le traitement de maladies neurodégénératives.

On comprend donc qu'il existe un réel besoin d'une composition, particulièrement d'une composition pharmaceutique, administrable oralement contenant au moins un composé de formule I, particulièrement de l'oxime de cholest-4-èn-3-one, solubilisé ou en suspension, de telle sorte que le composé
30 soit absorbé au niveau gastro-intestinal.

La composition pharmaceutique selon l'invention a été élaborée en fonction des critères suivants :

- stabilité chimique importante dans le temps des composés selon l'invention ;
- concentration en actif en solution/suspension la plus élevée possible ;
- solution huileuse simple et peu coûteuse en production industrielle ;
- 5 - administration possible par une sonde entérale ;
- goût acceptable ou masquable par des arômes classiques ;
- administration possible à des enfants ou des nourrissons ;
- viscosité contrôlée permettant le remplissage de formes pharmaceutiques orales solides.

10 Par «composition pharmaceutique», on entend dans la présente invention, une composition dont les composants sont pharmaceutiquement acceptables. Par exemple, lorsqu'on envisage une administration orale, les composants sont appropriés ou acceptables pour une administration orale.

15 Les composés de formule I, particulièrement l'oxime de cholest-4-èn-3-one étant faiblement solubles dans l'eau, une étude a été menée par la Demanderesse afin de déterminer des excipients permettant leur solubilisation ou leur mise en suspension tout en respectant les critères listés ci-dessus.

20 La Demanderesse a découvert que les produits décrits dans cette demande présentent un très bon comportement avec l'huile de sésame, l'huile d'olive, l'huile de soja, l'huile de coton ou un mélange de triglycérides à chaîne moyenne (ESTASAN®, MYGLIOL® ou équivalent) qui donnent de façon inattendue des résultats bien meilleurs qu'en présence d'autres huiles testées, au point de pouvoir préparer une solution suffisamment concentrée qui autorise une préparation pharmaceutique présentant les avantages suivants :

- 25 - stabilité chimique optimale ;
- concentration en actif solubilisé élevée ;
- solution huileuse simple et peu coûteuse en production industrielle;
- utilisation possible pour une administration par une sonde entérale ;
- goût acceptable ;
- 30 - adaptation idéale pour une forme pédiatrique.

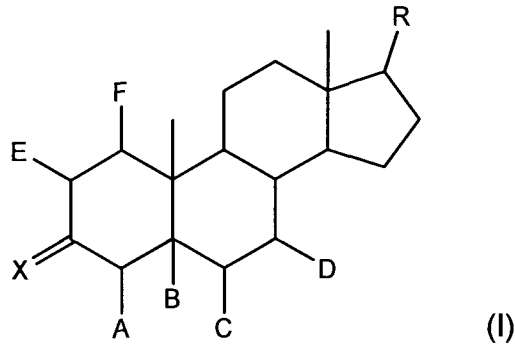
D'autre part ces propriétés permettent aussi la préparation de solution ou suspension qui peuvent être présentées sous forme de gélules molles ou dures.

La charge par capsule peut être importante ce qui minimise le nombre de capsules par prise journalière.

Une solubilisation et mise en suspension optimale du principe actif ont été obtenues lorsque la composition comprend comme principe actif au moins un composé de formule I, particulièrement l'oxime de la cholest-4-èn-3-one et une huile choisie parmi les huiles suivantes : l'huile de sésame, l'huile d'olive, l'huile de soja, l'huile de coton, le mélange de triglycérides à chaîne moyenne commercial ESTASAN®, MYGLIOL® ou équivalent.

Ainsi, dans son premier objet, l'invention concerne une composition, particulièrement une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins :

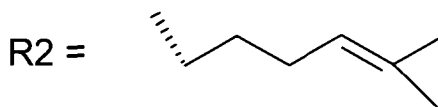
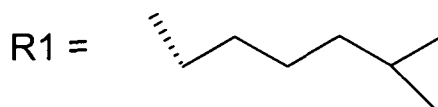
+ un composé de formule I



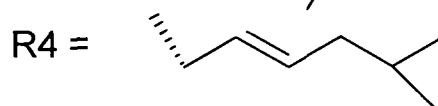
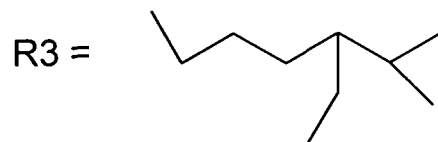
dans laquelle X représente un groupement =N-OH,

R représente un groupement choisi parmi

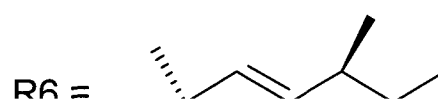
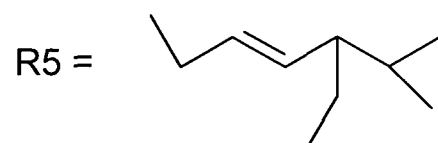
15



20



25



A représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec B une liaison carbone-carbone

B représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy ou ensemble avec A une liaison carbone-carbone,

5 C représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec D une liaison carbone-carbone,

D représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec C une liaison carbone-carbone,

10 E représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec F une liaison carbone-carbone,

F représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec E une liaison carbone-carbone,

ou l'un de ses esters, et

15 + une huile choisie parmi l'huile de sésame, l'huile d'olive, l'huile de soja, l'huile de coton, ou un mélange de triglycérides à chaîne moyenne (ESTASAN®, MYGLIOL® ou équivalent) ou un mélange d'huiles.

De façon préférée, l'huile utilisée est choisie parmi l'huile de sésame, l'huile d'olive ou l'huile de soja, de préférence l'huile de sésame.

20 Préférentiellement selon l'invention, le composé de formule I peut être choisi parmi l'oxime de la cholest-4-èn-3-one, l'oxime de cholestan-3-one, l'oxime de cholest-1,4-dièn-3-one, très préférentiellement l'oxime de la cholest-4-èn-3-one, ou l'un de leurs esters.

Ces composés sont décrits dans la demande internationale publiée le 30 septembre 2004 sous le numéro WO 2004/082581.

25 Selon l'invention, le composé peut être présent dans la composition pharmaceutique soit sous forme dissoute, pouvant être utilisée notamment dans des sondes entérales ou en forme pédiatrique, il s'agit alors d'une solution, soit sous forme de suspension comprenant de l'actif solubilisé (concentration saturante) et de l'actif sous forme solide, permettant de minimiser le volume de la
30 forme pharmaceutique pour une dose donnée en obtenant ainsi une meilleure acceptation par le patient.

Dans cette composition, le composé est avantageusement présent à des doses physiologiquement efficaces ou représentant un sous multiple de la dose efficace.

5 Selon l'invention, le composé peut être présent dans la composition en une quantité allant de 10 à 200 mg/ml en solution, préférentiellement de 25 à 150 mg/ml), ou en une quantité allant de 30 à 500 mg/ml en suspension, préférentiellement de 50 à 400 mg/ml.

10 La composition selon la présente invention peut être administrée par voie orale sous une forme galénique appropriée telle qu'une capsule en gélatine dure ou une capsule molle ou encore une solution buvable ou une suspension buvable de viscosité plus ou moins importante.

La composition selon la présente invention peut être utilisée chez les mammifères, plus précisément chez l'homme.

15 Les compositions utilisées par voie orale peuvent se présenter sous forme de gélules ou autre forme solide pouvant comporter une phase lipidique, de solution buvable ou de suspension buvable, ou ingérable.

Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

20 De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également des adjuvants habituels dans les domaines considérés, tels que par exemple les conservateurs, les antioxydants, les pigments et les matières colorantes, les épaississants, les tensioactifs, les arômes, les édulcorants, les agents stabilisant les particules d'actifs.

25 Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,0001 % à 10 % du poids total de la composition. Ces adjuvants sont introduits dans la phase grasse.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans pour autant la limiter.

30 Exemple 1 : comparaison de la stabilité de l'oxime de cholest-4-èn-3-one dans différentes huiles

La stabilité de l'oxime de cholest-4-èn-3-one a été testée dans 12 huiles différentes. Le composé est ajouté à l'huile à une concentration de 15 mg/ml sous forme de poudre micronisée, et le mélange est placé 15 jours dans une

étuve à 60°C. La quantité d'impureté est mesurée dans la suspension, diluée de façon à se trouver à une concentration de composés à $2,5 \cdot 10^{-4} \text{M}$, par HPLC UV à 255 nm. L'impureté majeure obtenue est la cholesténone. D'autres impuretés peuvent aussi apparaître, certaines connues (et dont on sait qu'elles sont stables), alors que d'autres impuretés apparues sont inconnues, et dont on ne connaît donc pas le potentiel de toxicité ou de stabilité.

Les stabilités sont indiquées dans le tableau ci-dessous. Le produit est considéré comme très stable (++, très stable) dans une huile donnée si après les 15 jours d'incubation dans l'étuve à 60°C, le pourcentage de l'aire totale sous la courbe du chromatogramme obtenu mesuré correspondant à des pics de produits de dégradation de l'oxime de cholest-4-èn-3-one représente moins de 1%, et sont des produits connus, stables. Le produit est considéré comme stable (+, stable) dans une huile si après les 15 jours passés dans l'étuve à 60°C, le pourcentage de l'aire totale sous la courbe du chromatogramme obtenu mesuré correspondant à des pics de produits de dégradation de l'oxime de cholest-4-èn-3-one représente moins de 1%, mais correspond à des produits de dégradation inconnus. Le produit est considéré comme instable (-, instable) dans une huile si après les 15 jours passés dans l'étuve à 60°C, le pourcentage de l'aire totale sous la courbe du chromatogramme obtenu mesuré correspondant à des pics de produits de dégradation de l'oxime de cholest-4-èn-3-one représente plus de 1%.

	stabilité
Huile de sésame	++
Huile d'olive	++
Huile de soja	++
Huile de coton	++
Mélange de triglycérides à chaîne moyenne (ESTASAN®, MYGLIOL®)	++
Huile de ricin	+
Huile d'arachide	+
Huile de colza	+
Huile de maïs	-
Huile d'amande	-
Huile de tournesol	-
Acide oléique	-

(-) : instabilité majeure du produit dans l'huile testée, avec libération de plus de 1% de produits de dégradation, en 2 semaines à 60°C.

(+) : composé stable dans l'huile testée, avec libération de moins de 1% de produits de dégradation inconnus, en deux semaines à 60°C.

5 (++) : composé très stable dans l'huile testée, avec libération de moins de 1% de produits de dégradation connus, stables en deux semaines à 60°C.

Conclusion : les huiles préférées sont celles qui dégradent le moins l'oxime de cholest-4-èn-3-one dans les mélanges au cours du temps. Il s'agit de l'huile de sésame, l'huile d'olive, l'huile de soja, l'huile de coton, le mélange de
10 triglycérides à chaîne moyenne (ESTASAN®, MYGLIOL®), l'huile de ricin, l'huile d'arachide, et l'huile de colza. L'huile de maïs, l'huile d'amande, l'huile de tournesol et l'acide oléique donnent quant à eux des résultats insatisfaisants. Parmi les huiles avec lesquelles on obtient le moins de produits de dégradation, on préfère celles se dégradant en des composés identifiés et dont on sait qu'ils
15 sont stables dans le temps (résultats non montrés). Dans ce classement, les huiles les meilleures sont l'huile de sésame, l'huile d'olive, l'huile de soja, l'huile de coton et le mélange de triglycérides à chaîne moyenne (ESTASAN®, MYGLIOL®). Parmi celles-ci, l'huile de sésame, l'huile d'olive et l'huile de soja sont préférées, car elles présentent le goût le plus acceptable parmi l'ensemble
20 des 5 huiles préférées. L'huile de sésame est l'huile préférée parmi ces trois huiles car elle permet la stabilité la plus élevée de l'oxime de cholest-4-èn-3-one.

Exemple 2 : comparaison de la solubilité de l'oxime de cholest-4-èn-3-one dans l'eau et dans différentes huiles.

Des essais ont été conduits afin de mettre en évidence la solubilité
25 maximale de l'oxime de cholest-4-èn-3-one dans l'eau et dans les différentes huiles retenues à la suite du test de stabilité (exemple 1).

	solubilité maximale (mg/ml)
Eau	0,001
Huile de sésame	35
Huile d'olive	40
Soja	30
Coton	28

Mélange de triglycérides à chaîne moyenne (ESTASAN®, MYGLIOL®)	45
Ricin	<15
Arachide	<15
Colza	<15

La meilleure solubilité a été obtenue avec le mélange de triglycérides à chaîne moyenne (ESTASAN®, MYGLIOL®), suivi des huiles d'olive, de sésame et de soja.

5 Exemple 3 : la composition suivante est réalisée

Composant :	% poids
Oxime de cholest-4-èn-3-one	43,4
Huile de sésame raffinée*	50,8
Adjuvant tensioactif : lécithine de soja*	1,0
Adjuvant épaississant : mélange d'huiles végétales hydrogénées NF type II**	4,8

* selon les normes de la pharmacopée européenne

** selon les normes de la pharmacopée des Etats Unis

La composition est encapsulée, de préférence dans des capsules molles, et se présente donc sous forme solide. L'avantage de cette composition est la
10 quantité importante de composé mis en suspension par capsule, ce qui limite le volume de prise. Il n'est pas besoin d'aromatiser le mélange avant encapsulation, puisque le mélange a un goût acceptable.

Des capsules contenant cette composition (165 mg d'oxime de cholest-4-
15 èn-3-one par capsule) ont été stockées dans des bouteilles plastiques fermées par un bouchon plastique non hermétique (50 capsules par bouteille) à 40°C et 75% d'humidité pendant 1 et 2 mois. Après 1 et 2 mois, la composition est stable puisque le niveau d'impuretés nouvellement apparu est inférieur à 1% total.

Exemple 4 : la composition suivante est réalisée :

20 Le composé oxime de cholest-4-èn-3-one est dissout à 30 mg/ml dans de l'huile de sésame. La composition ainsi obtenue se présente sous forme d'une solution.

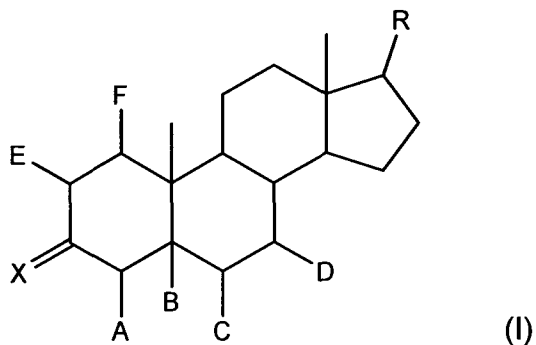
Cette composition liquide est particulièrement intéressante car elle est généralement plus facile à avaler qu'une capsule, la dose peut être facilement

adaptée en pipetant le volume nécessaire. Le mélange ne nécessite ni aromatisation, ni ajout d'édulcorant, car le goût est acceptable. Cette composition présente l'avantage d'être simple et peu onéreuse. De plus, elle correspond aux critères pharmaceutiques décrits pour une forme pédiatrique et peut donc être
5 utilisé dans ces populations ou pour des populations plus âgées ne pouvant être nourries que par sonde entérale.

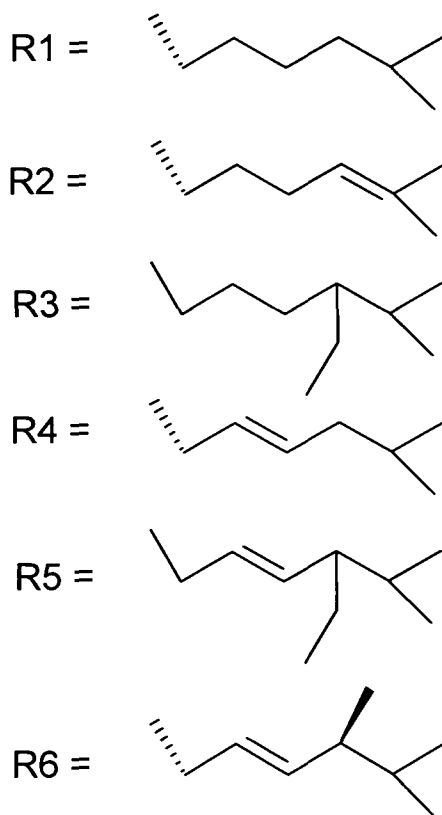
La composition est particulièrement stable après au moins 2 semaines à 40°C puisque le niveau d'impuretés nouvellement apparu est inférieur à 1% total. Elle est stable également à 60°C.

REVENDEICATIONS

1. Composition, particulièrement composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins :
- 5 + un composé de formule I



dans laquelle X représente un groupement =N-OH,
R représente un groupement choisi parmi



10

A représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec B une liaison carbone-carbone

B représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxy ou ensemble avec A une liaison carbone-carbone,

C représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec D une liaison carbone-carbone,

5 D représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec C une liaison carbone-carbone,

E représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec F une liaison carbone-carbone,

10 F représente un atome d'hydrogène ou ensemble avec E une liaison carbone-carbone,

ou l'un de ses esters, et

+ une huile choisie parmi l'huile de sésame, l'huile d'olive, l'huile de soja, l'huile de coton, ou un mélange de triglycérides à chaîne moyenne (ESTASAN®, MYGLIOL®) ou un mélange d'huiles, de préférence l'huile
15 de sésame, l'huile d'olive et l'huile de soja, de façon encore plus préférentielle l'huile de sésame.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule I est choisi parmi l'oxime de la cholest-4-èn-3-one, l'oxime de cholestan-3-one, l'oxime de cholest-1,4-dièn-3-one, très préférentiellement
20 l'oxime de la cholest-4-èn-3-one, ou l'un de leurs esters.

3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le composé est présent dans la composition sous forme de solution en une quantité allant de 10 à 200 mg/ml.

4. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que
25 le composé est présent dans la composition sous forme de suspension en une quantité allant de 30 à 500 mg/ml.

5. Composition comprenant le composé oxime de cholest-4-èn-3-one et l'huile de sésame.

6. Composition comprenant le composé oxime de cholest-4-èn-3-one, l'huile
30 de sésame, la lécithine de soja et un mélange d'huiles végétales hydrogénées.