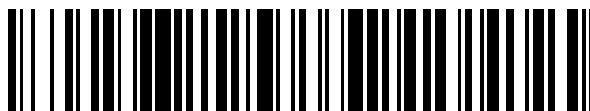


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 798 403**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2017 PCT/EP2017/051659**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2017 WO17215791**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2017 E 17702347 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3468535**

54 Título: **Producto de solubilización de resveratrol para fines farmacéuticos**

30 Prioridad:
14.06.2016 WO PCT/EP2016/063579

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2020

73 Titular/es:
**AQUANOVA AG (100.0%)
Birkenweg 8-10
64295 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:
**BEHNAM, DARIUSH y
HAYWARD, MARSHALL A.**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 798 403 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

Producto de solubilización de resveratrol para fines farmacéuticos

5 La invención se refiere a un producto de solubilización de resveratrol para su uso como producto farmacéutico. El producto de solubilización permitirá alcanzar los altos niveles en plasma sanguíneo necesarios para lograr el efecto terapéutico para diversas enfermedades con una reducción o eliminación significativa de los efectos secundarios gastrointestinales asociados que se muestran con el resveratrol natural en ensayos clínicos en humanos.

10 El resveratrol es una fitoalexina con propiedades antioxidantes y es un polifenol. La sustancia está presente, por ejemplo, en las uvas, en cantidades relativamente grandes en la piel de las uvas rojas, pero también en las frambuesas, moras, ciruelas, cacahuetes y en el nudo japonés. El resveratrol también se puede aislar de las vides de uva. Según la entrada de la enciclopedia en línea "Wikipedia", existe cierta evidencia disponible de estudios in vitro para indicar la posible eficacia contra las células cancerosas y los efectos beneficiosos en enfermedades tales como la aterosclerosis, las enfermedades cardíacas, la enfermedad de Alzheimer, la artritis y algunas enfermedades autoinmunes.

20 Según un informe publicado en "Pharmazeutische Zeitung Online", número 29/2007, el efecto antioxidante del resveratrol es importante no solo para la protección de los vasos. Como órgano particularmente rico en lípidos, el cerebro también sufre cuando se expone al estrés oxidativo excesivo. De acuerdo con lo anterior, se demostró un efecto neuroprotector del resveratrol, que es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, en varios estudios in vivo en ratas. Estudios más recientes incluso indican que el resveratrol promueve directamente el procesamiento de beta-amiloide, que es el factor patogénico que subyace a la demencia de Alzheimer.

25 Además del estrés oxidativo, la inflamación crónica de bajo nivel se está discutiendo como un factor para los procedimientos de envejecimiento que avanzan a un ritmo acelerado. Según el informe citado anteriormente, la vía de señalización intracelular que lleva a cabo el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias implica el factor nuclear, kappa-b ($\text{NF}\kappa\text{-b}$). Este factor puede ser activado por una amplia gama de estímulos (radiación UV, toxinas bacterianas) y luego migra al núcleo de la célula, donde induce la expresión génica de diversas enzimas inflamatorias. $\text{NF}\kappa\text{-b}$ se ve cada vez más como el punto de cambio crucial que une los procedimientos oxidativos e inflamatorios. En condiciones in vitro, el resveratrol inhibe la translocación nuclear de $\text{NF}\kappa\text{-b}$ y de este modo previene uno de los mecanismos más importantes en la génesis de mediadores proinflamatorios.

35 Uno de los múltiples efectos del resveratrol es altamente específico para esta sustancia. En diversos organismos, el resveratrol tiene el mismo efecto de prolongación de la vida que la restricción calórica sostenida (CR). Por lo tanto, es miembro de los miméticos de CR.

40 Asimismo, según Nathan Gray "Resveratrol could enhance exercise performance" (20 June 2012, www.nutraingredients.com/content/view/print/648155) estudios posteriores en diversos organismos indican que el resveratrol tiene un efecto contra el cáncer y la diabetes, así como un efecto protector de Alzheimer y propiedades antiinflamatorias y efectos cardiovasculares beneficiosos.

45 Sin embargo, un problema de las formulaciones de resveratrol conocidas es que muestran niveles extremadamente bajos de fármaco en plasma debido a factores relacionados con la absorción y el metabolismo hepático en el cuerpo del paciente. Se reconoce que micronizar el resveratrol antes de la ingestión puede mejorar la biodisponibilidad.

50 Para aumentar los niveles de fármaco en circulación, se sabe que agregar componentes adicionales además del resveratrol para generar sistemas portadores, tales como, por ejemplo, emulsiones o liposomas, puede proporcionar algunos beneficios. Mientras que el resveratrol se disuelve en una fase lipofílica y se estabiliza en forma de gotitas en un ambiente acuoso en emulsiones, el resveratrol se puede retener en una capa de fosfolípidos en los liposomas. Esto se puede usar para aumentar la biodisponibilidad en comparación con la forma nativa, pero las formulaciones de este tipo, tales como los liposomas, son extremadamente inestables mecánicamente y no son resistentes al medio que predomina en el estómago.

55 Además, para aplicaciones de formulaciones líquidas para su uso en productos farmacéuticos, es desventajoso que las formulaciones conocidas no sean transparentes y no produzcan una solución acuosa transparente.

Los documentos relevantes de la técnica anterior son:

60 Amri A. et al., "Resveratrol self-emulsifying system increases the uptake by endothelial cells and improves protection against oxidative stress-mediated death", Eur. J. of Pharm. and Biopharm., vol. 86, pp. 418-426, 2014; y

65 Pund S. et al., "Lipid based nanoemulsifying resveratrol for improved physicochemical characteristics, in vitro cytotoxicity and in vivo antiangiogenic efficacy", Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, vol. 120, pp. 110-117, 2014.

Es un objeto de la invención proporcionar una formulación suficientemente estable para administración oral para su uso como producto farmacéutico. Específicamente, es un objeto de la invención generar una formulación para el agente de resveratrol, en la que la biodisponibilidad del resveratrol sea apropiada de modo que permita la ingesta de cantidades significativamente reducidas en comparación con las cantidades de resveratrol nativo que deben tomarse. La optimización de la absorción de resveratrol a través de una formulación adecuada para un producto farmacéutico es un objeto de la invención en este contexto. Además, es un objeto de la invención lograr una distribución fina homogénea estable de resveratrol en los productos finales farmacéuticos correspondientes.

La invención proporciona una formulación de resveratrol micelar sobre la base de la cual se determinó una biodisponibilidad notablemente más alta que con el resveratrol nativo. La invención proporciona un producto de solubilización que consiste en resveratrol, una mezcla de polisorbato 80 y polisorbato 20, así como al menos un triglicérido de cadena media y tocoferol para su uso como producto farmacéutico.

La formulación según la invención genera micelas que se cargan con resveratrol por medio del producto de solubilización.

Se ha demostrado, sorprendentemente, que el uso de polisorbato 80 solo o de polisorbato 20 solo no conduce a las micelas estables deseadas, que permanecen estables incluso en las condiciones extremadamente ácidas existentes en el estómago y liberan de este modo el resveratrol al organismo no antes que a través de la pared del intestino delgado. Solo el uso de los dos agentes emulsionantes en combinación con al menos un triglicérido de cadena media y tocoferol, en particular mezclas de tocoferoles, permitió al inventor generar un producto de solubilización que tiene dichas micelas estables. Los triglicéridos de cadena media (MCT) son triglicéridos que contienen ácidos grasos de cadena media. Los ácidos grasos de cadena media incluyen ácido caprónico, ácido caprílico, ácido cáprico y ácido láurico. Estos son ácidos grasos saturados, que están presentes en las grasas de plantas tropicales tales como el aceite de coco y el aceite de almendra de palma. Las fracciones bajas de las sustancias también están presentes en la grasa de la leche. No existe un aceite MCT puro en la naturaleza, pero los aceites MCT puros se pueden obtener por síntesis. En el alcance de la invención, se pueden usar MCT individuales o una mezcla de diferentes MCT como triglicéridos de cadena media.

La invención crea la oportunidad de implementar una formulación de resveratrol con una alta carga de resveratrol en las micelas sin que las micelas se rompan y liberen el resveratrol como sedimento tras la dilución con agua.

En el alcance de la invención, el contenido de resveratrol en el producto de solubilización según la invención se puede variar hasta valores muy altos sin desestabilizar las micelas. El contenido de resveratrol en una realización preferida del producto de solubilización está en el intervalo de 3% en peso a 15% en peso, en particular preferiblemente en el intervalo de 5% en peso a 10% en peso, y en particular es 10% en peso.

La cantidad de la mezcla de agente emulsionante compuesta de polisorbato 20 y polisorbato 80 en el producto de solubilización según la invención está en el intervalo de aproximadamente 65% en peso a aproximadamente 95% en peso, en particular en el intervalo de aproximadamente 70% en peso a aproximadamente 92% en peso, en particular preferiblemente la fracción de la mezcla de agente emulsionante es aproximadamente 71.8% en peso.

En un refinamiento ventajoso, la cantidad de al menos un triglicérido de cadena media en el producto de solubilización está en el intervalo de al menos aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 8% en peso, en particular en el intervalo de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 5% en peso, por lo que la fracción de al menos un triglicérido de cadena media (fracción MCT) es preferiblemente aproximadamente 4.5% en peso.

En otra realización ventajosa de la invención, la cantidad de tocoferol, en particular mezclas de tocoferoles, en el producto de solubilización está en el intervalo de hasta aproximadamente 10% en peso. En particular, la cantidad del contenido de tocoferol en el producto de solubilización según la invención está en el intervalo de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 6% en peso y preferiblemente la fracción de tocoferol es aproximadamente 5.25% en peso.

Dependiendo del campo de aplicación específico, el producto de solubilización se puede producir en el alcance de la invención usando α -tocoferol y/o β -tocoferol y/o γ -tocoferol y/o δ -tocoferol o usando una mezcla de tocoferoles que consiste de α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol y δ -tocoferol.

En comparación con el uso de, por ejemplo, α -tocoferol solo, ha sido evidente que el uso de la misma cantidad de mezclas de tocoferoles imparte un mayor potencial antioxidante al producto de solubilización según la invención.

Como las micelas son particularmente pequeñas en el producto de solubilización según la invención, se obtiene un producto transparente y duradero. La distribución estrecha del tamaño de partícula es otro factor que contribuye, ya que la distribución de los diámetros de las micelas a pH 7 y temperatura ambiente, esto es, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 22 °C, varía solo desde aproximadamente 1 nm a aproximadamente 25 nm. En particular, en promedio, aproximadamente 69.45% en volumen +/- 0.55% en volumen

de las partículas son mayores que 3.22 nm +/- 0.06 nm, y, en promedio, aproximadamente 30.55% en volumen +/- 0.55% en volumen de las partículas son mayores que 12.74 nm +/- 1.04 nm.

5 A pH 1 y una temperatura de 37 °C, la distribución de los diámetros de las micelas varía desde aproximadamente 2 nm a aproximadamente 900 nm. En particular, en promedio, aproximadamente 60.35% en volumen +/- 1.25% en volumen de las partículas son mayores que 10.33 nm +/- 0.43 nm, y, en promedio, aproximadamente 31.75% en volumen +/- 9.15% en volumen de las partículas son mayores que 161.85 nm +/- 4.25 nm.

10 Como los tamaños de partícula son pequeños, se logra la formación ventajosa de un líquido transparente, en particular para la percepción del ojo humano.

15 Las distribuciones de tamaño de partícula micelar caracterizadas anteriormente se midieron en base al principio de dispersión dinámica de luz usando luz láser de una longitud de onda de 780 nm. Las medidas del tamaño de partícula se realizaron con el analizador de partículas de retrodispersión ParticleMetrix NANOFLEX. El principio de medición se basa en la dispersión dinámica de la luz (DLS) en una disposición de retrodispersión heterodina de 180°. En esta geometría, una parte del rayo láser se mezcla con la luz dispersa (técnica heterodina). Debido a la corta trayectoria de la luz de 200 micrómetros a 300 micrómetros en la muestra, la retrodispersión es una ventaja para la absorción y muestras altamente concentradas. La técnica heterodina tiene un efecto amplificador en la proporción señal/ruido y en la sensibilidad del rango sub-100 nm.

20 La luz láser está acoplada a la horquilla Y de una fibra óptica. La luz láser que se refleja parcialmente en la ventana de zafiro de la cámara de muestra y la luz dispersada hacia atrás por el retorno de muestra en la misma fibra. El detector en la segunda rama de la horquilla Y registra las señales interferentes. Un rápido análisis de transformación de Fourier descompone las fracciones de luz dispersas fluctuantes en un denominado "espectro de potencia" dependiente de la frecuencia. Cada componente de frecuencia es una constante de difusión de Brown y, de este modo, se puede asignar a un tamaño de partícula. La fórmula de Stokes-Einstein se usa para la conversión a una distribución de tamaño de partícula:

$$D = k \frac{T}{3\pi\eta d_p}$$

30 Esta ecuación vincula la constante de difusión D, la constante de Boltzmann k, la temperatura T, la viscosidad dinámica η del medio y el diámetro d_p de las partículas. Un sensor de temperatura está conectado en el dispositivo de medición cerca de la muestra en las proximidades de la ventana de zafiro.

35 Cada una de las muestras se diluyó una vez 1:10 con agua completamente desionizada. Para este propósito, el producto de solubilización se disolvió en agua mientras se agitaba. Se disuelve completamente en agua produciendo una solución transparente. Esta solución es estable y transparente. Posteriormente, el NANOFLEX se usó para realizar tres mediciones durante un período de 30 segundos y se calculó la media de los valores medidos.

40 Además, las muestras se ajustaron a pH 1 y luego se volvieron a medir a 37° en condiciones sin cambios. Esto fue para simular condiciones fisiológicas en términos del paso gástrico del producto farmacéutico solubilizado.

La claridad del producto de solubilización también se puede hacer evidente por su baja turbidez.

45 La siguiente hipótesis de trabajo se usa para este propósito: cuanto mejor sea la solubilización, más clara será una dilución acuosa de un producto de solubilización u otra formulación de resveratrol, esto es, a un valor de pH de 1.1 y una temperatura de 37 °C. Cuanto mejor sea la solubilización, mejor será la biodisponibilidad del producto farmacéutico y/o de su agente de resveratrol.

50 Esto ya es evidente por la turbidez particularmente baja del producto de solubilización, que se puede entender como un tipo de parámetro característico para la biodisponibilidad. La turbidez del producto de solubilización según la invención es inferior a 50 FNU, medida mediante medición de luz dispersa con luz infrarroja según las disposiciones de la norma ISO 7027 a una dilución 1:50 del producto de solubilización en agua.

55 El producto de solubilización según la invención retiene su baja turbidez incluso después de 24 horas de almacenamiento a 21 °C y pH 7 y después de 1 hora de almacenamiento a 37 °C y pH 1.1, esto es, bajo condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente en dilución acuosa y bajo las condiciones durante el paso a través del estómago. De acuerdo con lo anterior, el inventor entiende que el resveratrol, después de haber pasado por el estómago, todavía está presente en el producto de solubilización según la invención en forma de micelas estables y muy pequeñas y, por lo tanto, se puede absorber muy bien en el tracto digestivo posterior.

60 Para la determinación experimental de la turbidez, los dispositivos de medición de la turbidez se calibran usando una suspensión estándar. Por lo tanto, la pantalla no muestra la intensidad de luz medida, sino la concentración de la suspensión de calibración. De acuerdo con lo anterior, al medir cualquier suspensión, la pantalla indica que el líquido

correspondiente causa la misma dispersión de luz que la suspensión estándar de la concentración mostrada. La formacina es el estándar de referencia internacionalmente definido para turbidez. "FNU", esto es, "unidades nefelométricas de formacina", es una de las unidades más comunes. Esta es la unidad usada, por ejemplo, en el tratamiento del agua para la medición a 90 °C, según las disposiciones de la norma ISO 7072.

5 La formulación de resveratrol transparente y completamente estable soluble en agua según la invención comprende, en ausencia de los excipientes especificados anteriormente, transparencia estable y, además, una biodisponibilidad notablemente mejorada de manera independiente del pH en cápsulas sin gelatina (duras y/o blandas) y en productos finales líquidos a base de agua. Los productos que comprenden dicha transparencia y solubilidad en agua, pero
10 también, en particular, este alto nivel de biodisponibilidad de la formulación de resveratrol, se buscan con urgencia en la industria pertinente como relleno de cápsulas para productos innovadores. Todavía no existe una formulación de resveratrol que cumpla con estos requisitos al conocimiento del inventor.

15 Por medio de la formulación específica, la invención logró aumentar notablemente la biodisponibilidad en comparación con la forma nativa de resveratrol.

La forma nativa de resveratrol se ha probado en varios ensayos clínicos en humanos con un denominador común de que se necesita una dosis muy alta, en su mayoría más de 2 g al día, para lograr cualquier efecto terapéutico. Esta dosis alta ha demostrado claramente que crea efectos secundarios gastrointestinales no deseados, tales como dolor abdominal y diarrea (véase Yiu et al, J Neurol 2015 may;262(5): 1344-53. doi:10.1007/s00415-015-7719-2. Epub 2015 Apr 7).

20 Un estudio de aumento de la dosis de resveratrol en la enfermedad de Alzheimer mostró un resultado positivo, pero solo con la dosis alta de 2000 mg/día (A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease R. Scott Turner, Ronald G. Thomas, Suzanne Craft, et al. Neurology published online September 11, 2015 DOI 10.1212/WNL.0000000000002035). La dosis de 2000 mg/día se consideró la dosis más alta que sería segura de administrar. La tolerabilidad GI fue la AE más común reportada en el estudio, aunque esto no condujo a abandonos excesivos de los pacientes.

25 Se cree que las limitaciones de dosificación relacionadas con la tolerabilidad y la seguridad son la razón clave por la que no existe un producto de resveratrol en el mundo clínicamente aprobado para el tratamiento de cualquier enfermedad.

30 Debido a la formulación inventiva en un producto de solubilización con micelas muy pequeñas, estables y resistentes al jugo gástrico, la invención crea un producto de solubilización de resveratrol para su uso en, pero no limitado a, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la ataxia de Friedreich y otras enfermedades relacionadas con la ataxia o trastornos neurológicos, enfermedades lisosómicas, cáncer, diabetes, aterosclerosis, enfermedades del corazón, artritis y/o enfermedades autoinmunes.

35 Los niveles circulantes de resveratrol en plasma en las formulaciones descritas han mostrado un nivel sorprendentemente alto de resveratrol circulante en comparación con el resveratrol nativo administrado como suspensión o administración de resveratrol API micronizado como una suspensión como se probó en ratones y ratas.

40 Por ejemplo, una fórmula basada en un producto de solubilización de resveratrol al 5% muestra un nivel máximo de fármaco en plasma ("Cmax") mayor que el API de resveratrol de la misma fuente y el resveratrol micronizado de otra fuente. La formulación también mostró una mayor cantidad de absorción total (la "AUC"). Un estudio en ratas con una carga de dosis sorprendentemente alta del 10% mostró niveles plasmáticos de resveratrol igualmente altos. Los resultados de estas pruebas se resumen a continuación.

45 Se evaluó la biodisponibilidad relativa en plasma de resveratrol en ratones administrados por vía oral a partir de diferentes formulaciones. A 50 mg/kg de resveratrol administrado como el producto de solubilización cargado con una dosis del 5%, la Cmax (concentración máxima más alta promedio en plasma sanguíneo) fue 17 veces mayor que con API no formulado y más de 10 veces mayor que Mega Resveratrol Micronizado. El resveratrol micronizado
50 mostró una absorción ligeramente mayor que la del API estándar. Cuando se trató a 25 mg/kg, el grupo de productos de solubilización mostró menos de la mitad de la absorción de resveratrol que la dosis de 50 mg/kg del producto de solubilización, pero fue ampliamente similar a los tratamientos de suspensión estándar de 50 mg/kg.

55 La AUC (durante 4 horas después de la dosificación con 50 mg/kg) fue 4 veces mayor para el producto de solubilización que para el Mega Resveratrol Micronizado.

60 En ratas, el producto de solubilización cargado con una dosis del 10% dosificado a 50 mg/kg mostró que una Cmax fue 7 veces mayor que el nivel observado con resveratrol micronizado, y la AUC (durante 24 horas después de la dosificación) fue dos veces y media mayor para el producto de solubilización que para Mega Resveratrol
65 Micronizado.

La velocidad de eliminación terminal del resveratrol del producto de solubilización o del Mega Resveratrol Micronizado fue la misma y consiste en la literatura, lo que significa que la fórmula del producto de solubilización no altera el metabolismo del resveratrol después de que el resveratrol está presente en el plasma.

5 En resumen, entonces, las formas del producto de solubilización de resveratrol administrado por vía oral ofrecen propiedades de absorción superiores en comparación con las formas estándar. Las fórmulas del producto de solubilización de resveratrol superaron claramente la forma de dosificación no micelar. El escalado de dosis entre especies es consistente con las expectativas, lo que sugiere que en el hombre se puede lograr una reducción de la dosis aprovechando el producto de solubilización.

10 Debido a la biodisponibilidad notablemente aumentada del resveratrol en el producto de solubilización según la invención en comparación con la forma nativa, la cantidad de resveratrol que un paciente debe tomar diariamente por administración oral se puede reducir. De acuerdo con lo anterior, ha sido evidente, por ejemplo, que la administración de 200 mg de resveratrol en un producto de solubilización según la invención es suficiente para lograr el efecto de una dosis diaria de 3,500 mg de resveratrol nativo. De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona el producto de solubilización de resveratrol descrito anteriormente también para su aplicación en un método para el tratamiento de, pero no limitado a, la enfermedad de Alzheimer, la ataxia de Friedreich y otras enfermedades relacionadas con la ataxia, enfermedades lisosomales, cáncer, diabetes, aterosclerosis, enfermedades del corazón, artritis y/o enfermedades autoinmunes, mediante las cuales el producto de solubilización se administra, en particular por vía oral, en una cantidad correspondiente a al menos 200 mg de resveratrol por día. Preferiblemente, se administra una cantidad del producto de solubilización correspondiente a aproximadamente 200 mg de resveratrol por día.

25 En principio, el producto de solubilización se puede usar farmacéuticamente tanto externamente mediante la aplicación sobre la piel, las uñas y/o el cabello o internamente mediante la absorción en el cuerpo. Todas las formas de aplicación para productos farmacéuticos estarán disponibles también para el uso del producto de solubilización, en particular la administración oral, dérmica, intravenosa o por inhalación del producto de solubilización o de un fluido que contiene el producto de solubilización.

30 También ha sido evidente que es ventajoso que el producto de solubilización según la invención se pueda proporcionar fácilmente en forma de cápsulas para la ingesta oral, ya que no ataca las cápsulas. De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona una cápsula llena con el producto de solubilización, por lo que la cápsula se puede proporcionar como cápsula de gelatina blanda o cápsula de gelatina dura o como cápsula blanda sin gelatina o como cápsula dura sin gelatina.

35 Un fluido que contiene el producto de solubilización según la invención, mediante el cual el fluido es un producto farmacéutico, es otra forma de dosificación. Específicamente, el fluido puede comprender una dilución acuosa del producto de solubilización. La capacidad de uso en un fluido del producto de solubilización según la invención no está relacionada con la viscosidad del mismo; asimismo, el producto de solubilización puede incorporarse en medios hidrófilos y lipófilos.

40 De acuerdo con lo anterior, la invención permite un método terapéutico para el tratamiento de, pero no limitado a, la enfermedad de Alzheimer, la ataxia de Friedreich y otras enfermedades relacionadas con la ataxia, enfermedades lisosomales, cáncer, diabetes, aterosclerosis, enfermedades del corazón, artritis y/o enfermedades autoinmunes, en el que el producto de solubilización según la invención se administra al paciente, en particular por administración oral. Debido al aumento de la biodisponibilidad en comparación con la forma nativa que se puede lograr mediante la invención, las dosis diarias se pueden reducir notablemente de manera ventajosa en comparación con la administración oral de resveratrol nativo.

50 A continuación se ilustra una realización de ejemplo de un producto de solubilización según la invención.

Realización de ejemplo

55 Para la producción del producto de solubilización, solo

100 g resveratrol;

45 g triglicéridos de cadena media;

60 600 g polisorbato 80;

180 g polisorbato 20, y

75 g mezclas de tocoferoles

65 fueron usados.

El resveratrol fue (trans-)resveratrol, 99%, número CAS 501-36-0, obtenido de Bachem AG, Bubendorf, Suiza. El número CAS es un estándar internacional de referencia para sustancias químicas. Cada sustancia química conocida tiene un número CAS único.

5 El aceite MCT (70/30) Rofetan GTCC 70/30 fabricado por DHW Deutsche Hydrierwerke Rodleben GmbH, Dessau-RoBlau, Alemania, número CAS 73-398-61-5, se usó como los triglicéridos de cadena media.

10 Las preparaciones comerciales tales como, por ejemplo, TEGO SMO 80 V, Evonik o Crillet 4/Tween 80-LQ-(SG), Croda GmbH, Nettetal, Alemania, se pueden usar como polisorbato 80 (E433, número CAS 9005- 65-6).

Las preparaciones comerciales tales como, por ejemplo, TEGO SML 20 V, Evonik o Crillet 1/Tween 20-LQ-(SG), Croda GmbH, Nettetal, Alemania, se pueden usar como polisorbato 20 (E432, número CAS 9005- 64-5).

15 El Vitapherole T-70 Non GMO, un 70% de mezclas de tocoferoles en aceite vegetal fabricado por Vitae Caps SA, España, o EMix 70 fabricado por Nutrilo GmbH, Cuxhaven, Alemania, se puede usar como mezclas de tocoferoles (E306, números CAS 59 -02-9, 16698-35-4, 54-28-4 y 119-13-1).

20 El polisorbato 20, el polisorbato 80, las mezclas de tocoferoles y el aceite MCT se homogeneizaron a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 22 °C mientras se agitaba.

25 Luego se agregó resveratrol a la mezcla de polisorbato 20, polisorbato 80, mezclas de tocoferoles y aceite de MCT y se calentó, mientras se agitaba, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 83 °C a aproximadamente 87 °C, para homogeneización. Tan pronto como el fluido fue homogéneo y transparente, se enfrió a una temperatura inferior a aproximadamente 30 °C.

30 El producto de solubilización resultante es un fluido viscoso de color marrón claro, que produce una solución transparente amarillenta cuando se diluye con agua en una proporción de 1:50. Según un análisis de HPLC, el contenido de resveratrol del producto de solubilización es al menos 10% en peso, por lo que el resveratrol está encerrado en micelas. Según una medición de aerómetro, la densidad del producto de solubilización está en el intervalo de 1.05 a 1.15 g/cm³ a una temperatura de 20 °C. La turbidez del producto de solubilización es inferior a o igual a 50 FNU, solución en agua en una proporción de 1:50. Dicha solución tiene un pH en el intervalo de 6 a 8 según una determinación potenciométrica.

35 En referencia a la idoneidad del producto de solubilización según la invención como producto farmacéutico para administración oral en cápsulas, ha sido evidente que una dosis diaria de tres rellenos de cápsulas de 675 mg cada una, que corresponde a una dosis total de 2, 025 mg del producto de solubilización según la invención, para fines terapéuticos es equivalente a la administración de 3,500 mg de la forma nativa de resveratrol. Esta cantidad del producto de solubilización corresponde a aproximadamente 200 mg de resveratrol.

40

REIVINDICACIONES

1. Producto de solubilización que consiste en resveratrol y polisorbato 80 y polisorbato 20
5 así como al menos un triglicérido de cadena media (MCT), y
tocoferol, en particular mezclas de tocoferoles,
para su uso como producto farmacéutico.
10
2. Producto de solubilización según la reivindicación 1,
caracterizado porque
15 la fracción de resveratrol está en el intervalo de 3% en peso a 15% en peso, en particular preferiblemente en el
intervalo de 5% en peso a 10% en peso, y en particular se caracteriza porque la fracción de resveratrol es 10% en
peso.
3. Producto de solubilización según la reivindicación 1 o 2,
20 caracterizado porque
la cantidad de la mezcla de agente emulsionante compuesta de polisorbato 20 y polisorbato 80 está en el intervalo
de 65% en peso a 95% en peso, en particular en el intervalo de 70% en peso a 92% en peso, por lo que la fracción
25 de la mezcla de agente emulsionante compuesta de polisorbato 20 y polisorbato 80 es preferiblemente 71.8% en
peso.
4. Producto de solubilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
30 caracterizado porque
la cantidad de al menos un triglicérido de cadena media está en el intervalo de al menos 2% en peso a 8% en peso,
en particular en el intervalo de 3% en peso a 5% en peso, por lo que la fracción de al menos un triglicérido de
35 cadena media (fracción MCT) es preferiblemente 4.5% en peso.
5. Producto de solubilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
caracterizado porque
40 el contenido de tocoferol en el producto de solubilización según la invención está en el intervalo de 3% en peso a 6%
en peso, y la fracción de tocoferol es 5.25% en peso.
6. Producto de solubilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
45 caracterizado porque
la distribución de los diámetros de las micelas varía desde 1 nm a 25 nm.
7. Producto de solubilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
50 caracterizado porque
la turbidez del producto de solubilización es inferior a 50 FNU, medida por medición de luz dispersa con luz infrarroja
según las disposiciones de la norma ISO 7027 a una dilución 1:50 del producto de solubilización en agua.
55
8. Producto de solubilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
caracterizado porque
60 la turbidez del producto de solubilización después de 24 horas de almacenamiento a temperatura ambiente y pH 7
es inferior a 50 FNU, medida por medición de luz dispersa con luz infrarroja según las disposiciones de la norma ISO
7027 a una dilución 1:50 del producto de solubilización en agua.
9. Producto de solubilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
65 caracterizado porque

la turbidez del producto de solubilización después de 1 hora de almacenamiento a 37 °C y pH 1.1 es inferior a 50 FNU, medida por medición de luz dispersa con luz infrarroja según las disposiciones de la norma ISO 7027 a una dilución 1:50 del producto de solubilización en agua.

5 10. Producto de solubilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la ataxia de Friedreich y otras enfermedades relacionadas con la ataxia, enfermedades lisosómicas, cáncer, diabetes, aterosclerosis, enfermedades cardíacas, artritis y/o enfermedades autoinmunes.

10 11. Producto de solubilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,
para su uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la ataxia de Friedreich y otras enfermedades relacionadas con la ataxia, enfermedades lisosómicas, cáncer, diabetes, aterosclerosis,
15 enfermedades cardíacas, artritis y/o enfermedades autoinmunes,

caracterizado porque

20 el producto de solubilización se administra, en particular por vía oral, en una cantidad correspondiente a al menos 200 mg de resveratrol por día.

12. Cápsula llena con un producto de solubilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

25 caracterizado porque

la cápsula se proporciona como cápsula de gelatina blanda o cápsula de gelatina dura o como cápsula blanda sin gelatina o como cápsula dura sin gelatina.

30 13. Fluido que contiene un producto de solubilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,

caracterizado porque

el fluido comprende productos farmacéuticos.

35 14. Fluido según la reivindicación 13,

caracterizado porque

40 el fluido comprende una dilución acuosa del producto de solubilización.

15. Cápsula según la reivindicación 12 o fluido según una cualquiera de las reivindicaciones 13 y 14 para su uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la ataxia de Friedreich y otras enfermedades relacionadas con la ataxia, enfermedades lisosómicas, cáncer, diabetes, aterosclerosis, enfermedades del corazón, artritis y/o enfermedades autoinmunes.