



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 436**

51 Int. Cl.:

A61K 31/20 (2006.01)

A61K 31/385 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05769996 .9**

96 Fecha de presentación : **08.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1827413**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54

Título: **Uso de complejos de ciclodextrina con contenido en ácido lipoico.**

30

Prioridad: **17.12.2004 DE 10 2004 060 914**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.08.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.08.2011

73

Titular/es: **ALZCHEM TROSTBERG GmbH**
Dr.-Albert-Frank-Strasse 32
83308 Trostberg, DE

72

Inventor/es: **Schütt, Wolfgang y**
Purpura, Martin

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 363 436 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

Uso de complejos de ciclodextrina con contenido en ácido lipoico.

Objeto de la presente invención son nuevos usos de complejos de ciclodextrina con contenido en ácido lipoico, consistentes en al menos un representante de la serie de α -, β - y γ -ciclodextrina no sustituida así como al menos un representante de la serie de ácido α -lipoico racémico y ácido dihidro-lipoico racémico en el sector no médico y en el sector médico.

En el caso del ácido α -lipoico (ácido tióctico) se trata de un ácido 1,2-ditiaclopentan-3-valérico, que existe tanto en forma racémica como en forma del enantiomero (R) o (S). El ácido α -lipoico representa un componente importante del metabolismo de la celulosa y, por lo tanto, también se encuentra en numerosos vegetales y organismos animales. Actúa, entre otros, como una de las co-enzimas en la descarboxilación oxidativa de piruvato y otros α -cetoácidos.

Desde hace tiempo, el ácido α -lipoico se emplea para la prevención y terapia de diferentes enfermedades, ocupando un puesto destacado, ante todo, enfermedades hepáticas y lesiones hepáticas así como polineuropatías diabéticas y alcohólicas y alteraciones de los nervios periféricos que se atribuyen a enfermedades del metabolismo.

Por ácido dihidro-lipoico se entiende, químicamente, ácido di-6,8-dimercapto-octanoico, el cual representa la forma reducida del ácido α -lipoico.

Junto a las formas ácidas puras del ácido α -lipoico y ácido dihidro-lipoico son conocidos también numerosos derivados, tales como ésteres y sales.

En el caso de las ciclodextrinas se trata de oligosacáridos cíclicos que están constituidos por 6, 7 u 8 unidades anhidroglucosa enlazadas en $\alpha(1-4)$, siendo las más conocidas las variantes de α -, β - o γ -ciclodextrina preparadas mediante conversión enzimática del almidón, que se diferencian principalmente en el diámetro de sus cavidades hidrófobas y que se adecuan particularmente para la inclusión de sustancias con un carácter predominantemente lipófilo.

Compuestos de inclusión que recurren a ciclodextrinas en calidad de soporte, son bien conocidos por el estado de la técnica.

Así, por ejemplo, en la memoria de publicación alemana DE 102 53 042 A1 se describe un preparado cosmético que contiene un complejo a base de ciclodextrina y vitamina F. El componente ciclodextrina se selecciona en este caso de la serie de α -, β - y γ -ciclodextrina.

La memoria de publicación alemana DE 102 00 657 A1 describe un complejo 2:1 consistente en α - o γ -ciclodextrina y α -tocoferol. Este complejo puede emplearse en formulaciones cosméticas y presenta, con respecto a las mezclas físicas correspondientes, una estabilidad claramente superior.

Objeto de las dos solicitudes de patente europea EP 654 484 A2 y EP 1 063 241 A1 son en cada caso preparados medicamentosos que, junto a ácido lipoico o a ácido dihidro-lipoico, contienen ciclodextrinas en forma de compuestos de inclusión. Los compuestos de inclusión descritos en estos dos documentos se emplean exclusivamente para la preparación de medicamentos y contienen ácido lipoico o ácido dihidro-lipoico y una ciclodextrina sustituida o bien ciclodextrina o derivados de ciclodextrina en combinación con los enantiómeros de ácido lipoico o ácido dihidro-lipoico. Se comprobó que los correspondientes compuestos de inclusión son muy estables. Formas de uso preferidas de los medicamentos descritos son granulados, comprimidos masticables o efervescentes.

Estos medicamentos se preparan suspendiendo en agua el componente ácido lipoico, añadiendo luego el componente ciclodextrina y enfriando todo el sistema de reacción; seguidamente, se aísla el compuesto de inclusión obtenido.

A partir de la solicitud de patente internacional WO 2000/64440 se conoce un procedimiento para la profilaxis de lesiones que se atribuyen a lesiones de la médula ósea o sus enfermedades. Con el propósito de la prevención, se administra una cantidad determinada de α -lipoico o ácido dihidro-lipoico a vertebrados, lo cual tiene lugar preferiblemente por vía oral o transdermal y para lo cual se utiliza, en particular, un complejo de inclusión de ciclodextrina. La administración reivindicada encuentra aplicación en el sector médico en unión con las denominadas enfermedades de descompresión (decompression sickness; DCS).

La solicitud de patente internacional WO 02/052955 describe composiciones farmacéuticas y dietéticas, así como alimentos funcionales, por ejemplo en forma de un polvo de lípidos-sacáridos dispersable en agua, en el que los principios activos lipófilos están formando complejo con ciclodextrina. En este caso, el ácido lipoico, en calidad de

vitamina inhibidora de la oxidación, puede ser un componente de la mezcla lipídica.

Como ya se ha indicado, los complejos de ciclodextrina/ácido lipoico conocidos por el estado de la técnica se distinguen por su extraordinaria estabilidad. A este respecto, por parte de Tong Lin-Hui et al (Journal of

5 Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry; 23:119 a 126) se investigaron complejos de inclusión de α - y β -ciclodextrina con ácido α -lipoico, ocupando un puesto destacado, en particular, observaciones en el ácido DL- α -lipoico. Los correspondientes complejos sólidos se obtuvieron conforme a esta publicación, mezclando cantidades equimolares de ciclodextrina y ácido α -lipoico en disolución acuosa, disolviendo en una primera etapa ácido α -lipoico en pequeñas cantidades de etanol y empleándose β -ciclodextrina en calidad de disolución saturada y α -ciclodextrina en una disolución al 2,4%. Los sólidos precipitados, así obtenidos, se separaron mediante filtración.
10 Dado que con mediciones de la estabilidad en estos complejos se pudo comprobar evidentemente una actividad superficial incrementada del ácido lipoico en el estado complejado, se concluyó que posibles irritaciones locales que son provocadas por medicamentos con contenido en ácido lipoico, pueden ser mejoradas mediante complejos de ciclodextrina con contenido en ácido lipoico.

15 Por consiguiente, del estado conocido hasta ahora de la técnica se conocen complejos de ciclodextrina con contenido en ácido lipoico o en ácido dihidro-lipoico, que presentan una estabilidad mejorada. Sin embargo, hasta ahora estos complejos estaban previstos exclusivamente para el sector médico o para la fabricación de medicamentos. Los complejos de ciclodextrina contenidos en estos medicamentos se distinguen por una relación específica entre el componente ciclodextrina y el componente ácido α -lipoico/ácido dihidro-lipoico, empleándose adicionalmente de preferencia ciclodextrinas sustituidas.

20 Para la presente invención se ha establecido la misión de proporcionar nuevos sectores de aplicación de complejos de ciclodextrina con contenido en ácido lipoico.

25 Este problema se resolvió mediante el uso de complejos de ciclodextrina con contenido en ácido lipoico, consistentes en al menos un representante de la serie de α -, β - y γ -ciclodextrina no sustituida, así como al menos un representante de la serie de ácido α -lipoico racémico, ácido dihidro-lipoico racémico y sus derivados, en donde el complejo se prepara con el siguiente procedimiento:

- a) disponer una disolución acuosa, de preferencia de carácter básico, luego
- b) añadir el componente ácido lipoico, a continuación
- c) añadir el componente ciclodextrina, preferentemente en forma de polvo, luego
- d) agitar la disolución obtenida de las etapas a) a c) del procedimiento hasta como máximo su punto de
30 transparencia, a continuación
- e) precipitar el complejo de ciclodextrina/ácido lipoico con ayuda de un ácido mineral y subsiguientemente,
- f) secar el producto de la precipitación,

en calidad de suplemento nutricional, alimento funcional, agentes para la alimentación clínica y/o en calidad de preparado cosmético en el sector de aplicación no médico.

35 Aplicaciones no médicas preferidas son la estimulación del metabolismo y/o transporte de la glucosa en las células de la musculatura y/o adiposas, el refuerzo del metabolismo energético del cuerpo y del cerebro, el aumento de la resistencia, capacidad de rendimiento, atención, concentración y de la memoria, así como el cuidado de partes del cuerpo, al menos parcialmente cornificadas, en particular de la piel, cabellos, uñas de las manos y de los pies.

40 Otras aplicaciones no médicas preferidas son el empleo de los complejos como agentes para la alimentación clínica en el marco de la profilaxis o terapia de enfermedades, por ejemplo para la prevención y/o el tratamiento de síntomas de la tipología inflamatoria y, en particular, de artritis, de afecciones de la función hepática y, en particular, de intoxicaciones por alcohol, de parestesias y neuropatías, de agentes con propiedades citoprotectoras y/o antiflogísticas y/o antinociceptivas (analgésicas) y/o propiedades que actúan en contra de la
45 formación de radicales, y para la prevención y/o tratamiento de diabetes de tipo 2. En el marco de las aplicaciones no médicas, los complejos pueden administrarse en forma de agentes sin prescripción médica, por ejemplo en forma de suplementos nutricionales, alimentos funcionales y agentes para la alimentación clínica, eventualmente junto con agentes farmacéuticos de prescripción médica.

50 Otro aspecto de la invención son nuevas aplicaciones médicas de los complejos para la prevención y/o el tratamiento de síntomas de la tipología inflamatoria, en particular, de artritis, de afecciones de la función hepática y, en particular, de intoxicaciones por alcohol, de parestesias y neuropatías, de agentes con propiedades citoprotectoras y/o antiflogísticas y/o antinociceptivas (analgésicas) y/o propiedades que actúan en contra de la

formación de radicales, y para la prevención y/o tratamiento de diabetes de tipo 2.

Se ha manifestado como particularmente adecuado el uso reivindicado para la preparación de un agente que es adecuado para influir sobre el nivel de glucosa en sangre y/o la actividad de péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) y/o el comportamiento de unión entre GLP-1 y el receptor de GLP-1 y/o la resistencia a la insulina y/o la reacción *in vivo* de glucosa para dar glucógeno y/o la expresión del polipéptido del sustrato-2 del receptor de la insulina (IRS-2) y/o de la absorción de glucosa estimulada por insulina y/o de la formación de glucosa hepática.

Junto a los sectores de aplicación recién descritos, entra también en consideración, en particular, el uso para la prevención y la automedicación de tipologías que se encuentran relacionados con la hiperlipidemia, hipertensión, adiposidad y sobrepeso, arteriosclerosis y diabetes.

Junto a la elevada estabilidad de estos complejos se ha comprobado que, adicionalmente, se puede mejorar claramente o evitar por completo el desagradable olor que habitualmente parte del componente ácido lipoico y que, además, puede ser suprimido por completo la asimismo conocida incómoda sensación de rascado en el cuello en el caso de ingesta de grandes cantidades de ácido lipoico. A ello se añade la observación de que en el caso del uso de acuerdo con la invención de complejos de ciclodextrina con contenido en ácido lipoico, éstos son extremadamente estables frente a procesos de polimerización en un medio básico, tales como son provocados, por ejemplo, por correspondientes componentes en mezclas en el sector no médico o mediante influencias de la temperatura como consecuencia del almacenamiento no estandarizado, tal y como tiene lugar a menudo en el caso del consumidor final.

En particular, las mejoras en forma de una percepción de rascado disminuida o la supresión del olor, por lo demás desagradable, conducen también, sin un encapsulamiento adicional del complejo u otras medidas de formulación a un comportamiento de complacencia claramente mejor, lo cual es de gran importancia, ante todo para el uso reivindicado en el sector no médico en forma de suplementos nutricionales, alimentos funcionales y también en el sector cosmético y, así, no era de esperar.

Se ha manifestado como particularmente ventajoso el utilizar un complejo que contenga por lo menos 20% en peso del componente ciclodextrina, debiéndose considerar como particularmente preferidas proporciones entre 30 y 99,9% en peso; a este respecto, se aconseja particularmente emplear los componentes ciclodextrina en la calidad alimentaria, siendo particularmente aconsejable para el uso reivindicado en su conjunto α -ciclodextrina.

Dado que el uso de acuerdo con la invención no se limita a una determinada composición, las proporciones de los dos componentes principales ciclodextrina y ácido α -lipoico o ácido dihidro-lipoico pueden variarse dentro de amplios intervalos; sin embargo, se han manifestado aconsejables relaciones cuantitativas en las que los componentes ciclodextrina y ácido (dihidro)-lipoico están presentes en una relación de 5 a 99:1. En el marco de la presente invención se consideran como preferidos complejos que contienen 20 a 95% en peso, en particular 60 a 90% en peso y, ante todo, 70 a 85% en peso del componente ciclodextrina y 80 a 5% en peso, en particular 20 a 15% en peso y, en particular, 15 a 10% en peso del componente ácido lipoico.

Dado que los dos componentes principales mencionados están presentes en su conjunto, por consiguiente siempre en exceso, posibles impurezas son solamente de importancia secundaria en virtud del procedimiento de preparación utilizado en cada caso. Este también es el motivo por el que por parte de la presente invención se considera también una variante en la que se utiliza un complejo que se compone adicionalmente de agua y productos de uso o de reacciones secundarias procedentes de la preparación del complejo.

El nuevo uso propuesto se prepara según el siguiente procedimiento:

Primeramente, en la etapa a) del procedimiento, se dispone una disolución acuosa que tiene preferiblemente carácter básico, lo cual, en virtud de las propiedades físico-químicas generalmente conocidas del ácido α -lipoico, se ha manifestado como ventajoso; luego, en la etapa b) del procedimiento, se añade el respectivo componente ácido lipoico, a continuación, en la etapa c), se añade el componente ciclodextrina, que preferiblemente se presenta en forma de polvo y, a continuación, d) la disolución obtenida a partir de las etapas a) a c) del procedimiento se agita hasta como máximo su punto de transparencia. A continuación, en la etapa e) se precipita el complejo de ciclodextrina/ácido lipoico con ayuda de un ácido mineral, para lo cual se adecua particularmente el ácido clorhídrico. Finalmente, en la etapa f) del procedimiento se seca el producto de la precipitación obtenido. Para el ajuste del carácter básico de la disolución acuosa dispuesta en la etapa a), debería emplearse, de preferencia, una lejía alcalina y, en particular, NaOH. La precipitación en la etapa e) se consigue de manera particularmente buena bajo agitación.

Los complejos obtenidos en cada caso pueden utilizarse directamente tal como se reivindica, pero también pueden aislarse de manera correspondiente mediante etapas de filtración adicionales, una centrifugación o secado, mediante molienda, tamizado, cribado y granulación, así como formación de comprimidos y prepararse previamente.

Como ya se ha indicado, el ácido α -lipoico y el ácido dihidro-lipoico racémico en cada caso puede utilizarse en forma de derivados adecuados en el sentido de la presente invención. Derivados preferidos del ácido α -lipoico y del ácido dihidro-lipoico son ésteres y sales. En calidad de formadores de sales se consideran típicamente aminoácidos de carácter básico, tales como arginina o lisina, hidroxibicarbonatos o hidrógeno-carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos fisiológicamente compatibles, hidróxido de amonio, aminas de la fórmula NR^1, R^2, R^3 , en donde los radicales R^1 a R^3 son iguales o diferentes y significan hidrógeno, un alquilo C_{1-4} o hidroxialquilo C_{1-4} , tal como representan, por ejemplo, mono-dietanolamina, 1-amino-2-propanol y 3-amino-1-propanol; sin embargo, también entran en consideración alquilendiaminas con una cadena de alquileo a base de 2 a 6 átomos de carbono, tal como etilendiamina o hexametilentetraamina, compuestos amino cíclicos saturados con 4 a 6 átomos de carbono en el anillo, tales como, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina y morfolina. Formadores de sales asimismo adecuados son N-metilglucamina, creatina, trometamol y N-metilmorfolina.

Como ya se ha descrito igualmente, de acuerdo con la invención, no sólo se pueden utilizar complejos que contengan exclusivamente ciclodextrina y ácido (dihidro) lipoico, sino que, además de ello, también condicionado por la producción, agua y otros productos de uso o de reacciones secundarias. Sin embargo, por la presente invención se considera también una variante en la que el uso reivindicado sirve para la preparación de un agente que, junto al complejo de ciclodextrina/ácido lipoico, contiene además otros componentes bioactivos, aromas y/o agentes texturizantes. En este caso, se han de tener en cuenta en particular como componentes fisiológicamente activos, derivados de guanidina, tales como creatina, creatinol y ácido guanidinoacético, pero también fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y ácido fosfatídico; además, entran en consideración ácidos grasos insaturados, fitosteroles y extractos naturales, y, aquí, en particular de *Arthemisia*, así como vitaminas, en particular de los grupos C y/o E, aminoácidos y, naturalmente, sus mezclas.

Naturalmente, en el marco de la presente invención pueden utilizarse también complejos que, junto a los componentes bioactivos descritos, contengan también adicionalmente coadyuvantes de la formulación que, en particular en el sector no médico, aumentan la atraktividad y la complacencia para el consumidor final. Aquí se han de mencionar, en particular, coadyuvantes de la formulación del tipo de los aromas y sustancias colorantes pero también mejoradores del sabor y reforzadores del sabor. Cuando, como asimismo se reivindica, se encuentra en una posición destacada el uso para la producción de un preparado cosmético, entran en consideración, como otros componentes, aceites de silicona, agentes conservadores de la humedad que protegen a la piel o a los cabellos frente a un secado, los denominados emolientes, es decir, conservantes típicos, formadores de geles y emulsionantes. Sin embargo, también es posible la mezcladura con filtros protectores solares, agentes de autobronceado y vitaminas y demás componentes adecuados, tal como son adecuados en formulaciones cosméticas en forma de lociones, geles, polvos, máscaras, cremas (por ejemplo, emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua), lápices labiales, sprays y aerosoles para la aplicación tópica.

Resumiendo, se puede establecer que con la presente invención se pudieron en principio aportar los complejos conocidos de ciclodextrina-ácido (dihidro)-lipoico, en virtud de sus componentes específicos, a una nueva finalidad de uso en el sector de aplicación no médico. Los complejos empleados para ello se distinguen, junto a la estabilidad conocida, por la carencia de las características negativas, por lo demás conocidas para el componente ácido lipoico, tales como el rascado en el cuello y olores desagradables, con lo cual pueden suprimirse las medidas de formulación adicionales, asimismo por lo demás habituales, tales como encapsulación o demás medidas de formulación. Por consiguiente, de un modo extremadamente rentable, los correspondientes complejos pueden aportarse al sector de la automedicación, el cual está marcado, de manera conocida, por un comportamiento particularmente crítico del consumidor. En contraposición al sector de aplicación médico, en el que está ampliamente reprimida la autoelección y la capacidad de decisión por parte del consumidor final, los suplementos nutricionales, alimentos funcionales, los agentes para la alimentación clínica y los preparados cosméticos reivindicados pueden ser puestos a disposición de modo que cumplan los deseos del consumidor. Con ello, la forma de administración puede variar dentro de amplios intervalos, pasando a considerarse, junto a las formas cosméticas recién descritas en el caso de administración oral, polvos, granulados, grageas, gotas, bebidas, zumos y productos lácteos, diferentes formas de chocolate, tabletas, gomas de mascar y preparados esponjosos blandos.

Los siguientes ejemplos ilustran las ventajas comentadas del uso reivindicado.

Ejemplos

1. Preparación de complejos de ácido α -lipoico/ciclodextrina

30,5 kg de NaOH se incorporaron, bajo agitación, en 1,0 l (1000 kg) de agua. A continuación, esta disolución acuosa de carácter básico se mezcló con 45,5 kg de ácido α -lipoico racémico, y la disolución transparente, obtenida de ello, se combinó con 180,9 kg del componente ácido α -ciclodextrina (Cavamax® W6 de la firma Wacker Chemie GmbH). Después de haber agitado esta disolución hasta su punto de transparencia, se añadieron con agitación, como ácido mineral, 22,7 kg de HCl con agitación y, de este modo, precipitó el complejo deseado. Se concluyó el proceso de formación del complejo agitando la disolución durante otros 40

minutos a 22°C. A continuación, el complejo se separó mediante filtración y se secó a temperaturas de 110°C.

2. Ensayos de estabilidad

Primeramente, se preparó una formulación de mezcla de la siguiente composición:

5 50 g de monohidrato de creatina; 20 g de ácido cítrico; 5,0 g de carbonato sódico; 15 g de bicarbonato sódico; 5,0 g de aroma de limón; 0,5 g de aspartamo; 0,5 g de acesulfamo K; 4,0 g de hidróxido de magnesio.

A esta mezcla se añadieron 0,2% en peso de ácido α -lipoico ó 1,67% en peso de un complejo racémico de ácido α -lipoico/ α -ciclodextrina. Los preparados obtenidos en cada caso se envasaron protegidos frente al aire y a la luz y se almacenaron a 20°C o 40°C.

La siguiente Tabla 1 ilustra los resultados de este ensayo de almacenamiento

10 **Tabla 1 (ensayo de estabilidad):**

Contenido en ácido α -lipoico (% en peso) de la mezcla con 0,2% de ALA a 20°C

| 1 mes | 2 meses | 3 meses | 6 meses | 9 meses | 12 meses |
|-------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 0,19 | 0,17 | 0,16 | 0,14 | 0,12 | 0,1 |

Contenido en ácido α -lipoico (% en peso) de la mezcla con 0,2% de ALA a 40°C

15

| 1 mes | 2 meses | 3 meses | 6 meses | 9 meses | 12 meses |
|-------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 0,16 | 0,11 | 0,09 | 0,06 | 0,03 | 0 |

Contenido en ácido α -lipoico (% en peso) de la mezcla con 1,67% de ALA-CD a 20°C

| 1 mes | 2 meses | 3 meses | 6 meses | 9 meses | 12 meses |
|-------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |

20 Contenido en ácido α -lipoico (% en peso) de la mezcla con 1,67% de ALA-CD a 40°C

| 1 mes | 2 meses | 3 meses | 6 meses | 9 meses | 12 meses |
|-------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |

3. Propiedades físico-químicas

25 La mezcla descrita en el apartado 2 se combinó asimismo con 0,2% en peso de un ácido α -lipoico racémico ó 1,67% en peso de un complejo racémico de ácido α -lipoico/ α -ciclodextrina y se comprimió para formar comprimidos efervescentes con ayuda de una máquina para la formación de comprimidos.

Los comprimidos efervescentes se almacenaron protegidos frente al aire y a la luz a 20°C o 40°C, manifestándose un transcurso de la estabilidad análogo al Ejemplo de estabilidad 2.

Se pudo demostrar que el complejo no es destruido por sollicitaciones mecánicas.

30 **4. Biodisponibilidad**

35 833 mg de un complejo racémico de ácido α -lipoico/ α -ciclodextrina, preparado conforme al Ejemplo 1 (carga B), y 100 mg de un ácido α -lipoico racémico (carga A) se envasaron en cápsulas de gelatina dura. Seis voluntarios (cuatro varones; dos hembras; edad media: 27,5 años) recibieron en cada caso 1 cápsula de la carga A y de la carga B en cada caso en tres semanas consecutivas, por la mañana en estado de ayunas en el marco de un estudio cruzado doble. Las tomas de sangre se realizaron en seis instantes a través de una cánula de tipo Braun. Después de obtener el suero sanguíneo, éste se separó en partes alícuotas y se almacenó en nitrógeno líquido. El análisis de las muestras de suero proporcionó el siguiente resultado:

40 Para las distintas operaciones de biodisponibilidad se calculó la respectiva AUC (área bajo la curva de concentración de suero frente al tiempo) y se compararon las AUCs totales de los valores medios, distinguiéndose la carga B por una absorción prolongada (efecto de retardo).

Se determinaron los siguientes valores medios de la AUC:

Carga A: 4,246

Carga B: 2,775

De ello resulta una relación de carga A a carga B de 1,5.

5 Se comprobó que la formulación galénica carga B presenta una biodisponibilidad claramente mejor (1,5 veces) que la formulación carga A. En conjunto, el complejo de ácido α -lipoico/ α -ciclodextrina (carga B) muestra una clara ventaja frente a la formulación de ácido α -lipoico no complejada, lo cual no sólo se ha de atribuir a efectos cuantitativos. Adicionalmente, en el caso de la formulación carga B se puede observar una bioabsorción prolongada.

REIVINDICACIONES

1.- Uso de de complejos de ciclodextrina con contenido en ácido lipoico, consistentes en al menos un representante de la serie de α -, β - y γ -ciclodextrina no sustituida, así como al menos un representante de la serie de ácido α -lipoico racémico, ácido dihidro-lipoico racémico y sus derivados, en donde el complejo se prepara con el siguiente procedimiento:

- 5 a) disponer una disolución acuosa, de preferencia de carácter básico, luego
 b) añadir el componente ácido lipoico, a continuación
 c) añadir el componente ciclodextrina, preferentemente en forma de polvo, luego
 d) agitar la disolución obtenida de las etapas a) a c) del procedimiento hasta como máximo su punto de transparencia, a continuación
 10 e) precipitar el complejo de ciclodextrina/ácido lipoico con ayuda de un ácido mineral y subsiguientemente,
 f) secar el producto de la precipitación,
 en calidad de suplemento nutricional, alimento funcional, agente para la alimentación clínica y/o en calidad de preparado cosmético en el sector de aplicación no médico.

15 2.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el suplemento nutricional, alimento funcional, agente para la alimentación clínica o el preparado cosmético se emplea en el sector de aplicación no médico para el refuerzo del metabolismo energético del cuerpo y del cerebro, para el aumento de la resistencia, capacidad de rendimiento, atención, concentración y de la memoria, o para el cuidado de partes del cuerpo, al menos parcialmente cornificadas, en particular de la piel, cabellos, uñas de las manos y de los pies.

20 3.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente para la alimentación clínica en el sector de aplicación no médica se emplea en el marco de la prevención y/o tratamiento de síntomas de la tipología inflamatoria y, en particular, de artritis, de afecciones de la función hepática y, en particular, de intoxicaciones por alcohol, de parestesias y neuropatías, de agentes con propiedades citoprotectoras y/o antiflogísticas y/o antinociceptivas (analgésicas) y/o propiedades que actúan en contra de la formación de radicales, de agentes para la estimulación del metabolismo y/o del transporte de la glucosa en células de la musculatura y/o adiposas o de agentes para la
 25 prevención y/o tratamiento de diabetes de tipo 2.

30 4.- Uso según la reivindicación 3, caracterizado porque el agente es adecuado para influir sobre el nivel de glucosa en sangre y/o la actividad de péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) y/o sobre el comportamiento de unión entre GLP-1 y el receptor de GLP-1 y/o sobre la resistencia a la insulina y/o la reacción *in vivo* de glucosa para dar glucógeno y/o sobre la expresión del polipéptido del sustrato-2 del receptor de la insulina (IRS-2) y/o de la absorción de glucosa estimulada por insulina y/o de la formación de glucosa hepática.

5.- Uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el complejo contiene al menos 20% en peso y, preferiblemente, 30 a 99,9% en peso del componente ciclodextrina, preferiblemente en calidad alimentaria y, de manera particularmente preferida, en forma de α -ciclodextrina.

35 6.- Uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el complejo se compone de 20 a 95% en peso del componente ciclodextrina y 80 a 5% en peso del componente ácido lipoico, en particular de 60 a 90% en peso del componente ciclodextrina y 20 a 15% en peso del componente ácido lipoico y, de manera particularmente preferida, de 70 a 85% en peso del componente ciclodextrina y 15 a 10% en peso del componente ácido lipoico.

7.- Uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el complejo se compone adicionalmente de agua y productos de uso o de reacciones secundarias de la preparación del complejo.

40 8.- Uso según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que en la etapa a) del procedimiento se emplea una lejía alcalina y, preferiblemente, KOH, y en la etapa e) del procedimiento se emplea ácido clorhídrico, eventualmente con agitación.

45 9.- Uso según una de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un agente, el cual, junto al complejo de ciclodextrina/ácido lipoico, contiene además otros componentes bioactivos, aromas y/o agentes texturizantes y, en particular, como componentes fisiológicamente activos, derivados de guanidina, tales como creatina, creatinol y ácido guanidinoacético, fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fostatidilinositol y ácido fosfatídico, ácidos grasos insaturados, fitosteroles y extractos naturales, en particular de Artemisia, vitaminas, en particular de los grupos C y/o E, aminoácidos, así como sus mezclas.