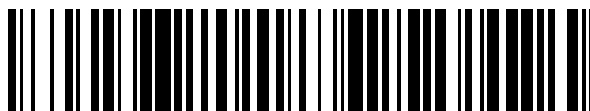


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 414**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2008 E 08780538 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 2144609**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que contienen derivados de ácido lipoico**

30 Prioridad:

18.04.2007 US 912605 P

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

10.02.2015

73 Titular/es:

**CORNERSTONE PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
1 DUNCAN DRIVE
CRANBURY, NJ 08512, US**

72 Inventor/es:

**SHORR, ROBERT, G.L.;
BHASIN, RAJINDER y
RODRIGUEZ, ROBERT, J.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 528 414 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

Formulaciones farmacéuticas que contienen derivados de ácido lipoico

Antecedentes de la invención

Campo de la Invención

- 5 La presente invención está dirigida a formulaciones farmacéuticas que contienen derivados de ácido lipoico o sales de los mismos que matan selectivamente células tumorales alterando el metabolismo de la célula cancerosa y las rutas de transducción de señal ligadas al efecto Warburg, así como a métodos para tratar a un sujeto con dichas formulaciones farmacéuticas.

Técnica anterior relacionada

- 10 Todas las células de mamífero requieren de energía para vivir y desarrollarse. Las células obtienen dicha energía metabolizando moléculas de alimentos a través de un metabolismo oxidativo. La amplia mayoría de las células normales utilizan una única ruta metabólica para metabolizar su alimento. La primera etapa de esta ruta metabólica es la degradación parcial de moléculas de glucosa a piruvato en un proceso conocido como glicólisis que produce dos unidades de ATP. La glicólisis puede producirse incluso en condiciones hipóxicas. El piruvato sigue degradándose en la mitocondria en un proceso conocido como ciclo del ácido tricarbóxico (TCA, del inglés "tricarboxylic acid") para producir treinta y seis unidades de ATP por molécula de glucosa, agua y dióxido de carbono. El ciclo TCA requiere de oxígeno. Durante los periodos de niveles reducidos de oxígeno, las células normales se adaptan a través de una variedad de mecanismos y vuelven a su metabolismo normal según se van restaurando los niveles de oxígeno. Un punto común crítico entre la glicólisis y el ciclo TCA es una enzima conocida como piruvato deshidrogenasa ("PDH"). La PDH es parte de un complejo multi-subunidad mayor (denominado a partir de este punto "PDC"). La PDH, en conjunción con otras enzimas del complejo PDC, produce acetil CoA, que canaliza de manera eficaz el piruvato producido en la glicólisis hacia el ciclo TCA.

- La mayoría de los cánceres presentan una profunda perturbación en el metabolismo energético. Uno de los cambios fundamentales es la adopción del Efecto Warburg, en el que la glicólisis pasa a ser la fuente principal de ATP. Se produce un déficit de ATP al reducirse la generación de ATP vía TCA. En otras palabras, las células cancerosas se comportan como si fueran hipóxicas incluso cuando no lo son. Este cambio en el metabolismo energético representa una de las consecuencias más robustas y bien documentadas de la transformación maligna y ha sido relacionado con otros cambios que producen crecimiento tumoral y metástasis. Debido a los niveles reducidos de ATP disponible como consecuencia de que la glicólisis se desliga profundamente del ciclo TCA, las células cancerosas aumentan su captación de glucosa y su conversión en piruvato en un intento de compensar el déficit energético. Se deben gestionar tanto el exceso de piruvato como de otros subproductos metabólicos de la bioquímica de Warburg. Se sabe que una serie de dichos metabolitos son citotóxicos, p.ej., el acetaldehído. El PDC en el cáncer, junto otras enzimas relacionadas, desempeña una función principal en el control y/o la detoxificación del exceso de piruvato y metabolitos. Por ejemplo, la unión de dos moléculas de acetilo para formar el compuesto neutro acetoina. Esta generación de acetoina está catalizada por una forma de PDC específica de tumor. Se ha sugerido que el ácido lipoico actúa como cofactor con el PDC y la lipoamida relacionada usando enzimas para detoxificar dichos metabolitos tóxicos. El hecho de que el ácido lipoico sea fabricado por células sanas y cancerosas o de que sea un nutriente esencial es algo debatido en bibliografía, y podrían ser ambos. Se han identificado los genes requeridos para producir ácido lipoico en células de mamífero. Se desconoce si las bombas de mitocondrias o los mecanismos de captación están presentes en células sanas o cancerosas o si son diferentes en tejidos diversos. Aunque el ciclo TCA todavía funciona en células cancerosas, el ciclo TCA de las células tumorales es un ciclo variante que depende de la glutamina como fuente de energía primaria. La inhibición o la desactivación de PDC específico de tumor, y de enzimas relacionadas que puedan detoxificar metabolitos, puede promover la apoptosis o necrosis y la muerte celular.

- 45 A pesar del amplio trabajo de caracterización sobre cambios altamente conservados entre los diferentes tipos de tumores y sus metabolismos, los cambios siguen siendo aprovechados con éxito como dianas para quimioterapia de cáncer. Puesto que el cáncer sigue siendo la segunda causa de muerte entre los estadounidenses, existe una necesidad urgente de nuevas estrategias para el control de la enfermedad. Se ha sugerido que el ácido lipoico, debido a sus propiedades de potencial redox, puede ser útil en el tratamiento de varias enfermedades que afectan a la función mitocondrial, tales como la diabetes, la enfermedad de Alzheimer y el cáncer. Dichos informes muestran que se debe mantener la disponibilidad del cambio redox entre SH y S-S para alcanzar el efecto deseado.

- Las Patentes de EE.UU. nº 6.331.559 y 6.951.887 describen una nueva clase de agentes terapéuticos que atacan y matan selectivamente células tumorales y otros tipos determinados de células enfermas. Dichas patentes describen además composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un derivado de ácido lipoico según su invención, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, dichas patentes no proporcionan una guía específica en relación a la selección de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados. Como han descubierto ahora los presentes inventores, la formulación farmacéutica de los derivados de ácido lipoico ha demostrado ser fundamental para que dichos agentes sean eficaces.

agente de par iónico, y opcionalmente un diluyente farmacéuticamente aceptable. En las realizaciones preferidas de estos métodos, la enfermedad es un cáncer tal como carcinoma, sarcoma, mieloma, linfoma, leucemia o un tipo de cáncer mixto.

- 5 En otro aspecto adicional, la invención está dirigida a un par iónico según la reivindicación 17, que consiste en (a) al menos un derivado de ácido lipoico y (b) al menos un agente de par iónico, de la forma más preferible lipoato de bis-bencilo y trietanolamina, respectivamente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

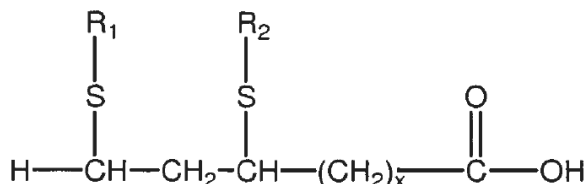
Las Figuras 1A y 1B muestran el volumen de tumor y el peso corporal, respectivamente, de ratones portadores de tumor H-460 tratados con lipoato de bis-bencilo en una formulación farmacéutica de Tween-80/etanol.

- 10 Las Figuras 2A, 2B y 2C muestran el volumen tumoral en ratones portadores de tumor H-460 tratados con lipoato de bis-bencilo en una formulación farmacéutica de trietanolamina/dextrosa a 3 niveles diferentes de dosis.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 15 La presente invención está dirigida a formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 1 que contienen un derivado de ácido lipoico que es efectivo para atacar y matar células tumorales. Aunque la formulación farmacéutica de muchos agentes terapéuticos es bastante convencional, los presentes inventores han descubierto que la formulación farmacéutica de los derivados de ácido lipoico no lo es. De hecho, la formulación farmacéutica particular en la que se coloca el derivado de ácido lipoico puede llegar a ser el factor determinante entre la actividad y la falta de actividad para su propósito pretendido. Por consiguiente, en una primera realización, la presente invención está dirigida a una formulación farmacéutica que comprende (a) un derivado de ácido lipoico y (b) al menos un agente de par iónico y opcionalmente (c) un diluyente farmacéuticamente aceptable, de acuerdo a la reivindicación 1.

- 20 Los derivados de ácido lipoico descritos en la presente memoria incluyen aquellos descritos con todo detalle en las Patentes de EE.UU. n° 6.331.559 y 6.951.887, y aquellos descritos en la pendiente Solicitud Provisional de EE.UU. N° 60/912.598, presentada el 18 de abril de 2007 [N° legal 03459.000110.PV]. Los derivados de ácido lipoico pueden fabricarse de acuerdo a procedimientos conocidos, tales como los establecidos en las patentes mencionadas. En la presente memoria se describen derivados de ácido lipoico que presentan la fórmula (I):



o una sal del mismo;

- 30 donde R_1 y R_2 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en acilo definido como $R_3C(O)-$, alquilo definido como C_nH_{2n+1} , alquenilo definido como C_mH_{2m-1} , alquinilo definido como C_mH_{2m-3} , arilo, heteroarilo, sulfuro de alquilo definido como $CH_3(CH_2)_n-S-$, imidoilo definido como $R_3C(=NH)-$, hemiacetal definido como $R_4CH(OH)-S-$ e hidrógeno, siempre que al menos uno de R_1 y R_2 no sea hidrógeno;

donde R_1 y R_2 tal como se han definido antes pueden estar sustituidos o sin sustituir;

donde R_3 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o sin sustituir;

- 35 donde R_4 es CCl_3 ó $COOH$; y

donde x es 0-16, n es 0-10 y m es 2-10.

- 40 Tal como se usa en la presente memoria, acilo se refiere a un grupo $R_3C(O)-$, donde R_3 puede ser, sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, o heterociclilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o sin sustituir. En otras palabras, uno de los grupos R_3 enumerados está unido a la cadena carbonada principal de la fórmula (I) a través de un enlace tio-éster. Los ejemplos de grupos acilo incluyen acetilo, benzoilo y derivados de benzoilo, 4-fluorobenzoilo y 1-metilpirrol-2-carboxilo. Los ejemplos específicos de derivados de ácido lipoico que contienen un grupo acilo incluyen lipoato de bis-acetilo y lipoato de bis-benzoilo.

- 45 Tal como se usa en la presente memoria, alquilo se refiere a un grupo C_nH_{2n+1} , donde n es 1-10, más preferiblemente 1-6 y de la forma más preferible 1-4, es decir, un grupo alquilo ligado a la cadena carbonada principal de la fórmula (I) a través de un enlace tio-éter. Los grupos alquilo pueden ser alifáticos (de cadena lineal o

ramificada) o alicíclicos; los grupos alicíclicos pueden tener adiciones o sustituciones en cualquiera de los carbonos para formar heterocíclicos. Puede haber presente al menos un heteroátomo tal como N, O ó S en un grupo alquilo dado, es decir, en la cadena carbonada los grupos alquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir en cualquiera de sus carbonos. Un grupo alquilo específico es un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo o heteroarilo, es decir, donde R₁ ó R₂ es un grupo alquilarilo o alquilheteroarilo; el grupo arilo o heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, butilo, decanilo, ciclopropilo, 4-piridin metilo, 2-antraquinona metilo, N-fenilacetamida, feniletilo, ácido 2-etanoico, 2-acetamido, 4-(2-acetamido-piridinil)-metilo, N-[(2-fluorofenil)metil] acetamida, N-[(6-metoxi-3-piridil) metil] acetamida, 5-(acetilamino)-piridin-2-carboxamida, 5-(6,8-diaza-7-oxo-3-tiabicciclo [3.3.0] oct-2-il)-N-(2-carbonilaminoetil)-pentamina y 5-(6,8-diaza-7-oxo-3-tiabicciclo [3.3.0] oct-2-il)-pentacarboxilo. Los ejemplos específicos de derivados de ácido lipoico que contienen un grupo alquilo incluyen el 6,8-bis carbamoil metillipoato y el 6,8 metil-succinimido lipoato.

Tal como se usa en la presente memoria, alquenilo se refiere a un grupo C_mH_{2m-1}, donde m es 2-10, es decir, un grupo alquenilo ligado a la cadena carbonada principal de la fórmula (I) a través de un enlace de tio-éter. Los grupos alquenilo pueden ser alifáticos (de cadena lineal o ramificada) o alicíclicos; los grupos alicíclicos pueden tener adiciones o sustituciones en cualquiera de los carbonos para formar heterocíclicos. Puede haber presente al menos un heteroátomo tal como N, O ó S en un grupo alquenilo dado, es decir, en la cadena carbonada. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos en cualquiera de sus carbonos. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen propenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, heptenilo y ciclopentenilo.

Tal como se usa en la presente memoria, alquinilo se refiere a un C_mH_{2m-3}, donde m es 2-10, es decir, un grupo alquinilo ligado a la cadena carbonada principal de fórmula (I) a través de un enlace tio-éter. Los grupos alquinilo pueden ser alifáticos (de cadena lineal o ramificada) o alicíclicos; los grupos alicíclicos pueden tener adiciones o sustituciones en cualquiera de los carbonos para formar heterocíclicos. Puede haber presente al menos un heteroátomo tal como N, O ó S en un grupo alquinilo dado, es decir, en la cadena carbonada. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o sin sustituir en cualquiera de sus carbonos. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen acetilenilo, propinilo y octinilo.

Tal como se presenta en la presente memoria, arilo se refiere a un grupo aromático o arilo ligado a la cadena carbonada principal de la fórmula (I) a través de un enlace tio-éter. Opcionalmente, arilo es un sistema de anillo insaturado que tiene 6-10 átomos de carbono. Arilo también incluye grupos arilo organometálicos tales como ferroceno. Los grupos arilo pueden estar sustituidos o sin sustituir en cualquiera de sus carbonos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen bencilo (-CH₂C₆H₅), derivados de bencilo tales como metilbencilo y aminobencilo, (1,2,3,4,5-pentafluorofenil)metilo, trifenilmetilo, ácido 4-metil-benzoico, metil ferroceno, 2-naftilmetilo, 4,4-bifenilmetilo y estilbena (ó 1-((1E)-2-fenilvinil)-4-metil-benceno). Un ejemplo específico de un derivado de ácido lipoico que contiene un grupo arilo es el bis-bencillipoato.

Tal como se usa en la presente memoria, heteroarilo se refiere a un sistema de anillo heterocíclico aromático (monocíclico o bicíclico) en el que los restos heteroarilo son anillos de cinco o seis miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en S, N y O; el grupo heteroarilo está ligado a la cadena carbonada principal de fórmula (I) a través de un enlace tio-éter. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir en cualquiera de sus átomos, especialmente en los átomos de carbono. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen benzotiazol, quinolina, 7-cloroquinolina, furano, tiofeno, indol, azaindol, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, piracina, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, benzoxazol, benzofurano, bencisoxazol, bencimidazol, N-metilbencimidazol, azabencimidazol, indazol, quinazolina y pirrolidinilo.

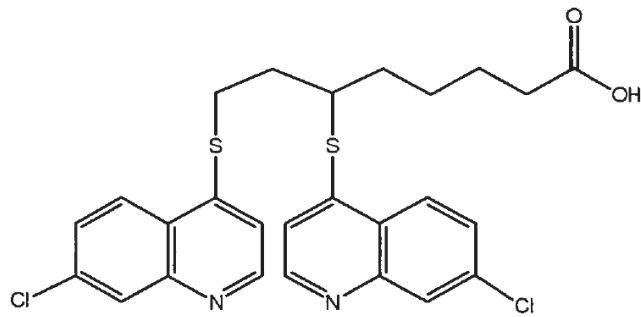
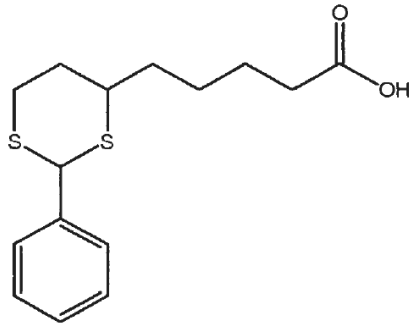
Tal como se usa en la presente memoria, sulfuro de alquilo se refiere a un grupo CH₃(CH₂)_n-S-, donde n es 0-9. En otras palabras, un grupo alquilo está ligado a la cadena carbonada principal de fórmula (I) a través de un enlace disulfuro. El grupo alquilo (es decir, CH₃(CH₂)_n) puede estar sustituido o sin sustituir en cualquiera de sus carbonos y comparte las mismas características fijadas antes para el grupo alquilo C_nH_{2n+1}.

Tal como se usa en la presente memoria, imidoilo se refiere a un grupo R₃C(=NH)-, donde R₃ puede ser, sin limitación, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o heterocíclico, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o sin sustituir. En otras palabras, uno de los grupos R₃ enumerados está ligado a la cadena carbonada principal de la fórmula (I) a través de un enlace tio-imida.

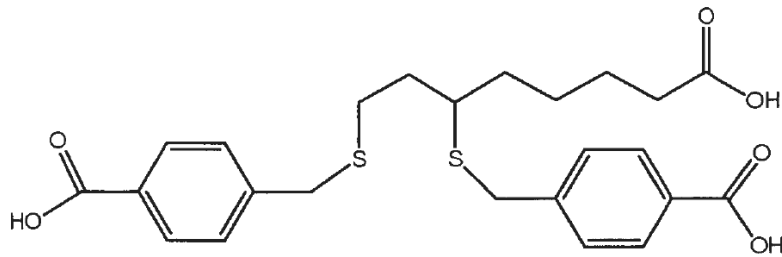
Tal como se usa en la presente memoria, hemiacetal se refiere a un grupo R₄CH(OH)-S-, donde R₄ es un compuesto con sustituyentes fuertemente atractores de electrones tales como CF₃, CCl₃ ó COOH.

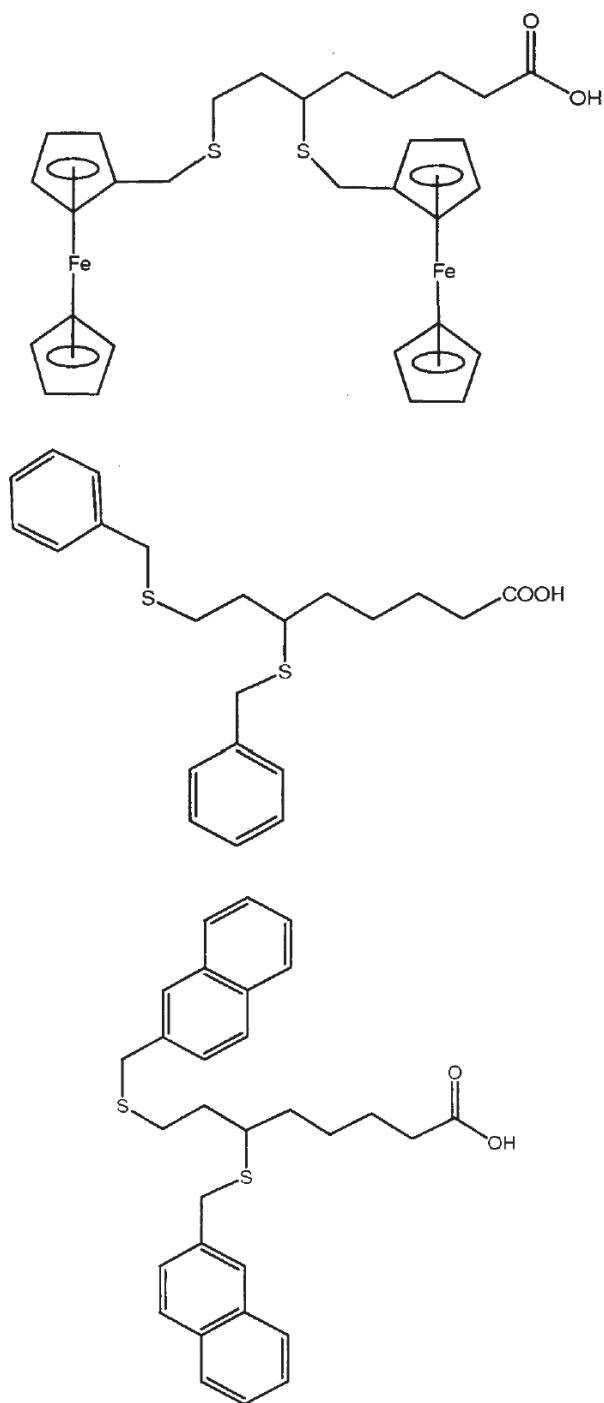
Cualquiera de los grupos descritos anteriormente puede estar sustituido o sin sustituir. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcoxycarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluoropropilo, amino, amido, alquilamino, dialquilamino, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltio, -SO₃H, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo, -SO₂N(alquilo)₂, -CO₂H, -CO₂NH₂, -CO₂NH-alquilo y -CO₂N(alquilo)₂. Adicionalmente, se puede realizar cualquier número de sustituciones en cualquiera de los grupos descritos antes; en otras palabras, es posible tener un grupo R₁ ó R₂ mono-, di-, tri-, etc. sustituido, y los propios sustituyentes también pueden estar sustituidos.

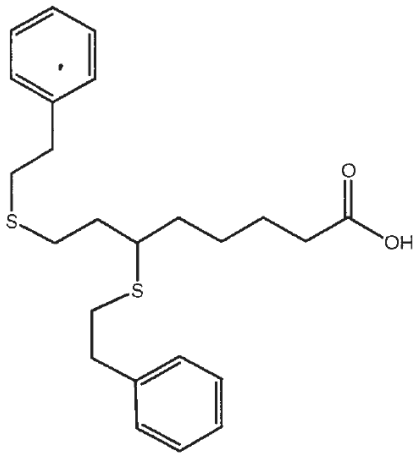
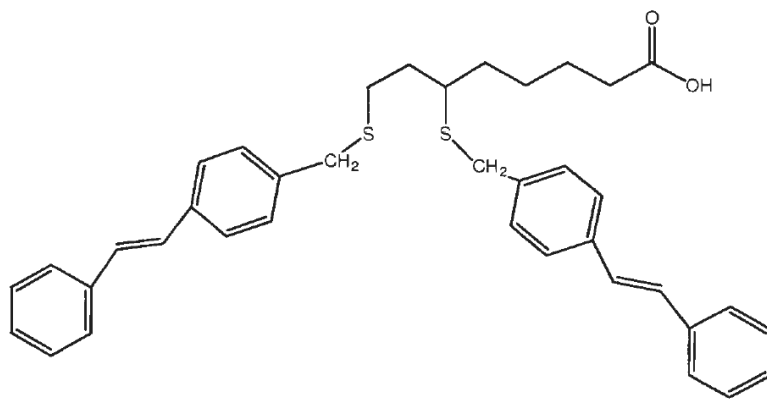
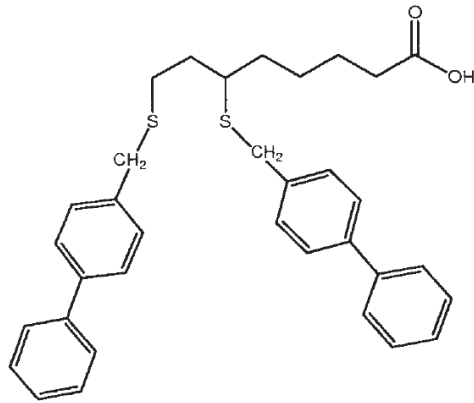
Opcionalmente, el derivado de ácido lipoico descrito se selecciona de entre los siguientes:

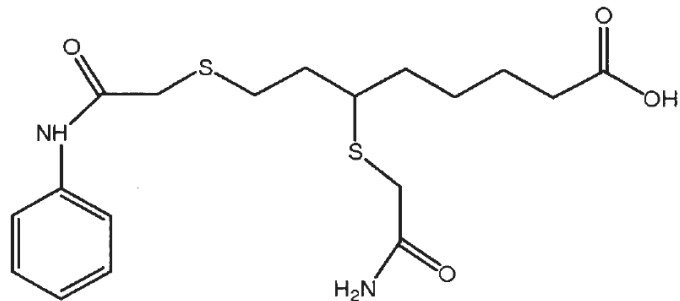
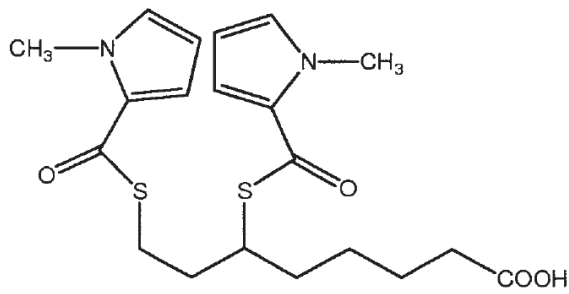
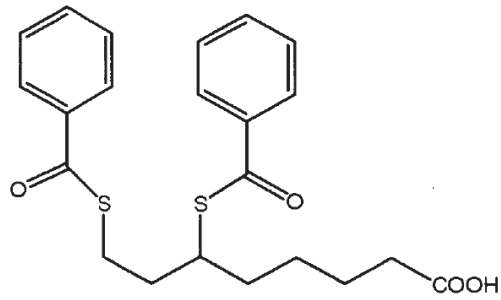
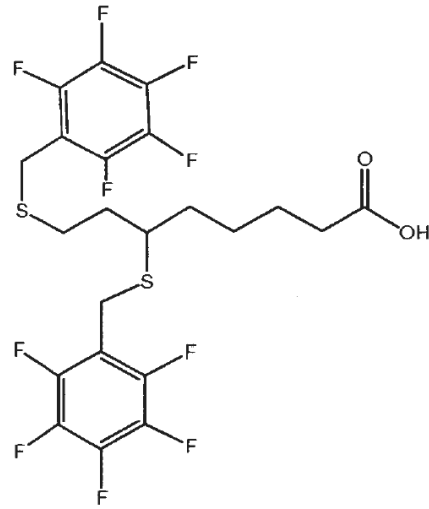


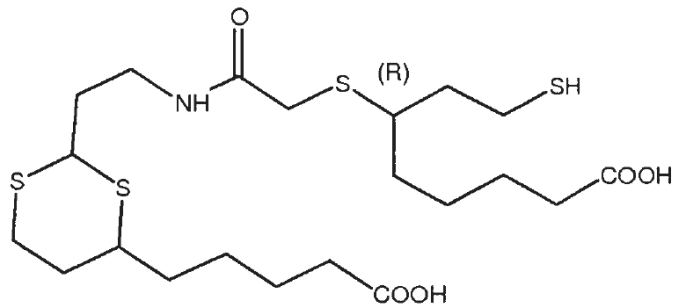
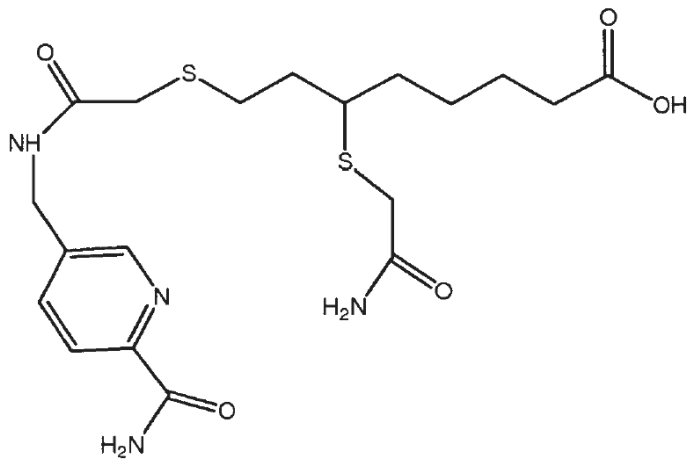
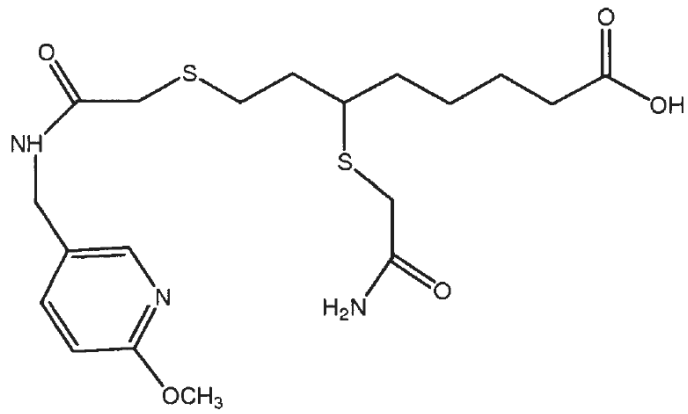
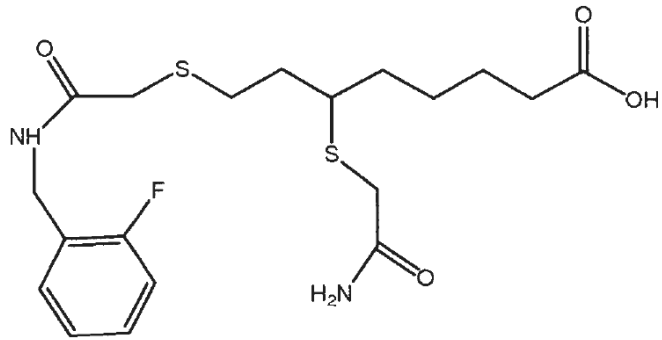
2 HCl ó 1 HCl

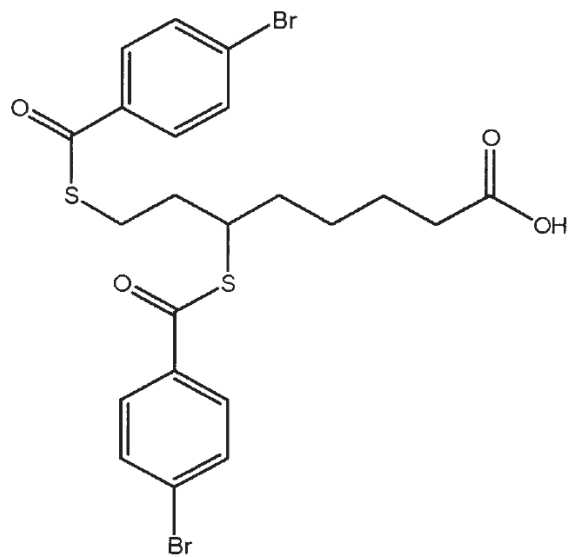
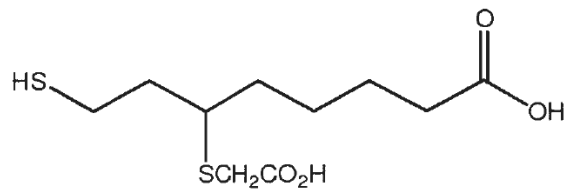
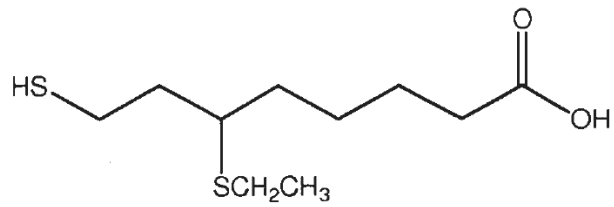
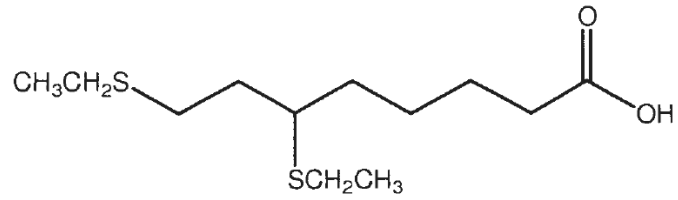
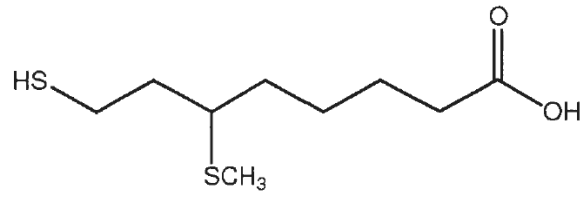


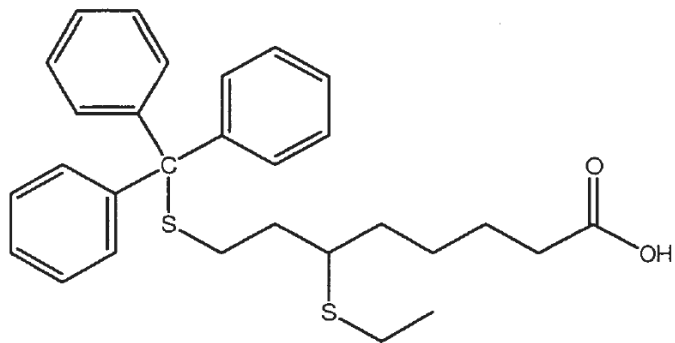
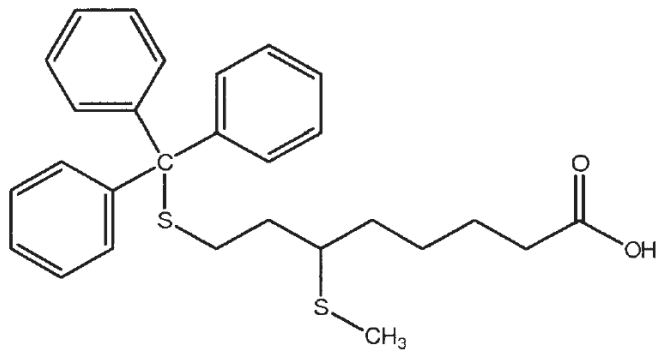
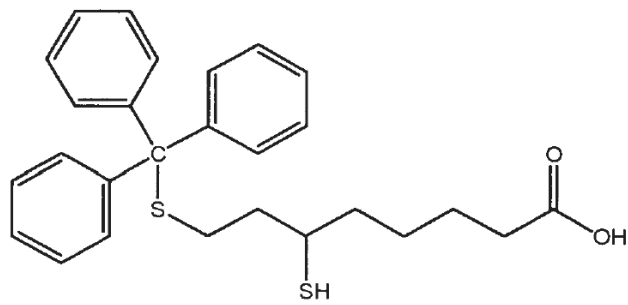
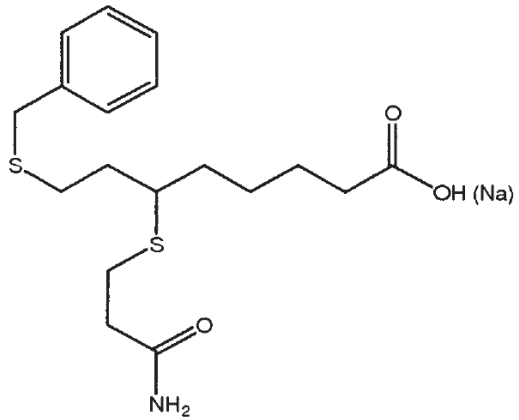


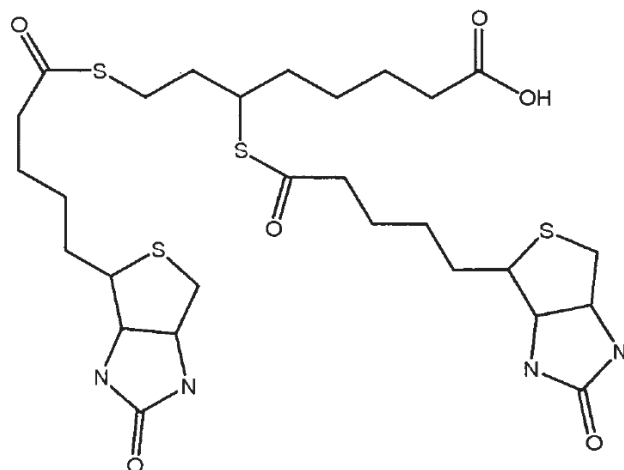
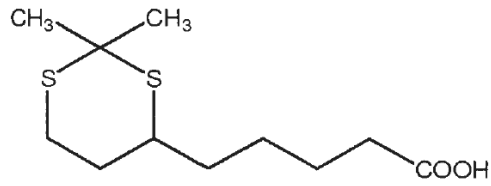
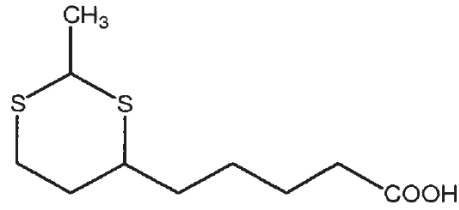
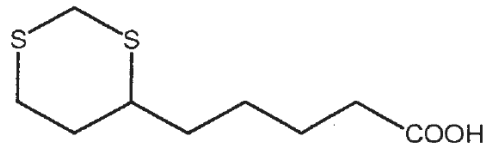
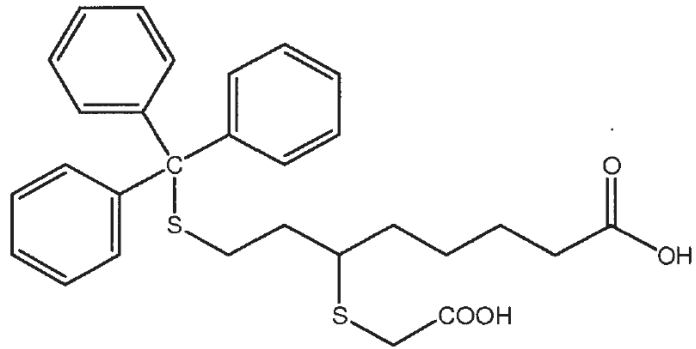


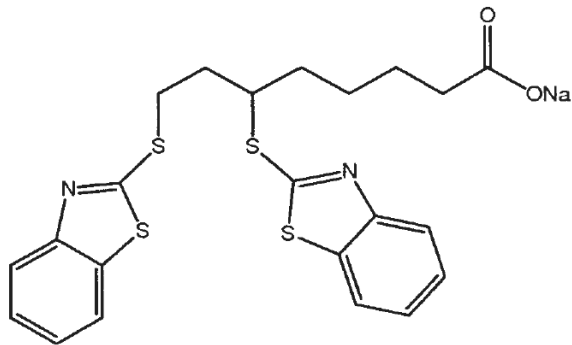
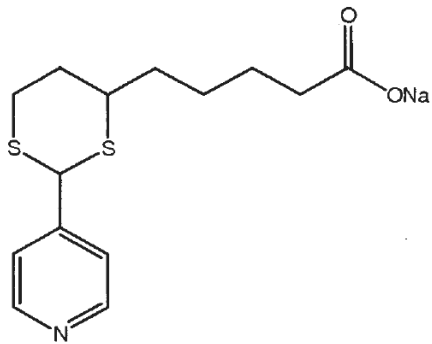
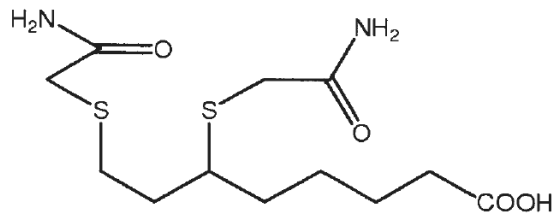
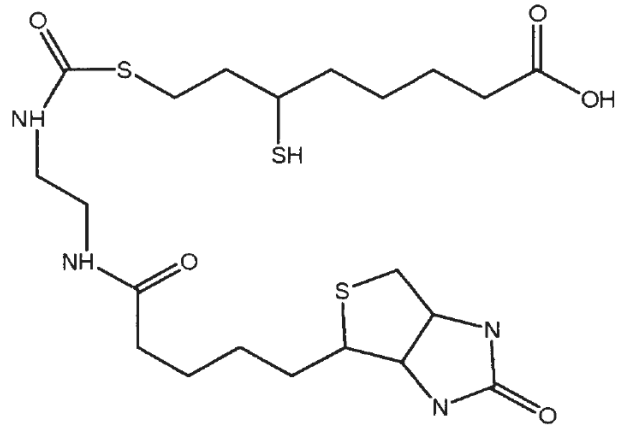


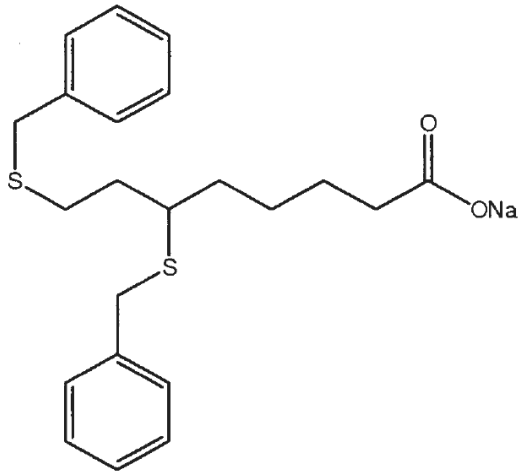
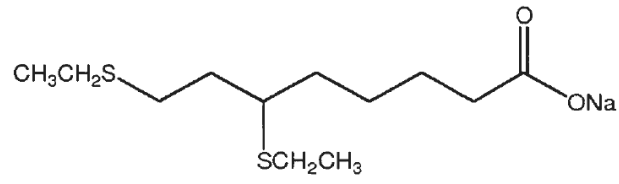
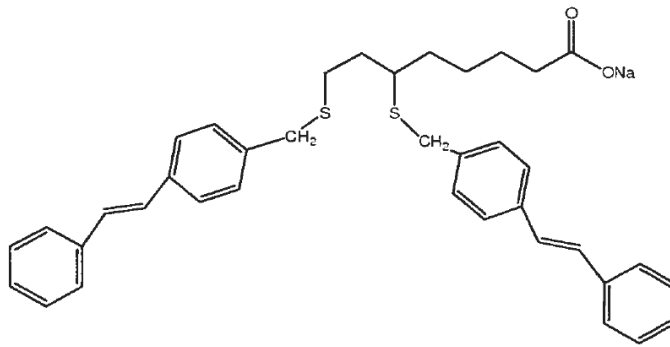
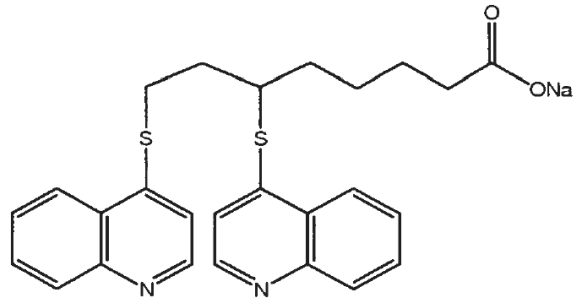


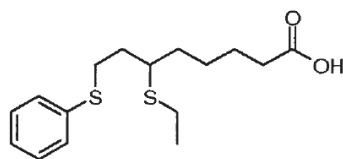
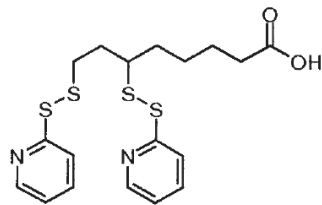
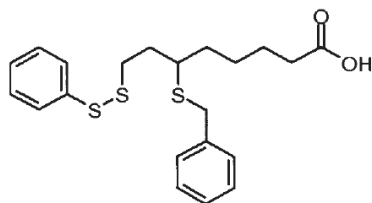
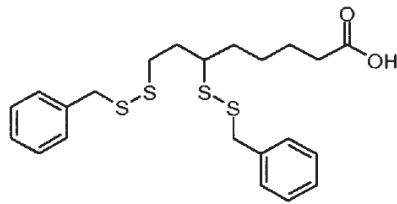
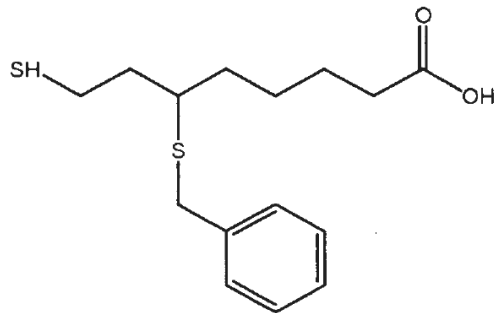
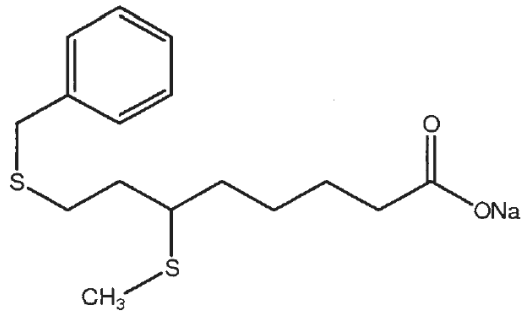


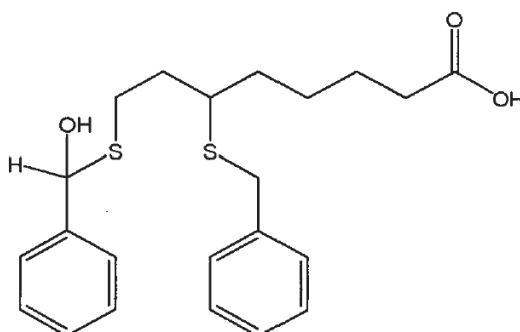
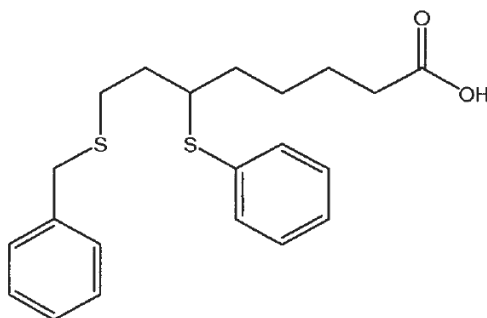




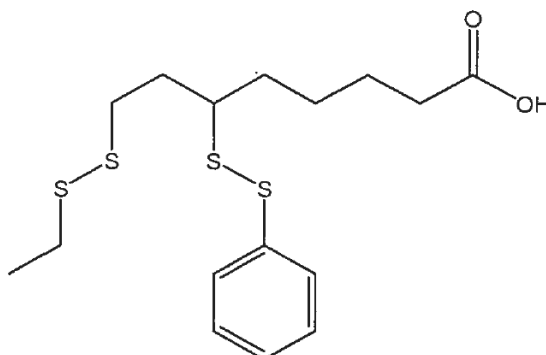








y



o una sal de los mismos (si no se encuentran ya en forma de sal).

- 5 Cuando al menos un derivado de ácido lipoico es una sal, puede ser necesario llevar a cabo un intercambio iónico a fin de obtener el par iónico. Sin embargo, si se usa una sal débil, un agente de par iónico tal como la trietanolamina podría desplazar el anión sin necesidad de intercambio iónico.

Típicamente, el derivado de ácido lipoico reivindicado está presente en una formulación farmacéutica de la presente invención en una cantidad terapéuticamente efectiva. La formulación farmacéutica de la presente invención puede contener una dosis unitaria o múltiples dosis de derivado de ácido lipoico. Con la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se pretende indicar la cantidad de un derivado de ácido lipoico que, cuando se administra a un sujeto que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento (o la prevención) de condiciones de enfermedad que se caracterizan por células enfermas que son sensibles a derivados de ácido lipoico. La cantidad del derivado de ácido lipoico dado que será terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como la condición de enfermedad y la gravedad de la misma, la identidad del sujeto que lo necesite, etc., cantidad que puede ser determinada de forma rutinaria por los especialistas en la técnica. Cabe destacar que la cantidad de derivado de ácido lipoico de una dosis unitaria debería ser suficiente para inhibir o matar células tumorales, pero sin dañar sustancialmente a las células normales. Preferiblemente, el derivado de ácido lipoico está presente en una formulación farmacéutica de la presente invención en una cantidad que proporcione entre aproximadamente 0,001 mg/m² y aproximadamente 10 g/m², más preferiblemente entre aproximadamente 0,01 mg/m² y aproximadamente 5 g/m², aún más preferiblemente entre aproximadamente 0,25 mg/m² y aproximadamente 3 g/m², y de la forma más

preferible entre aproximadamente 20 mg/m² y aproximadamente 500 mg/m² del al menos un derivado de ácido lipoico por dosis.

De forma importante, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención incluyen al menos un agente de par iónico. Tal como se usa en la presente invención, "agente de par iónico" se refiere a cualquier agente que sea capaz de formar un "puente de sal" o un "par iónico" con un derivado de ácido lipoico dado. Tal como se usa en la presente memoria, "puente de sal" o "par iónico" se refieren no solo a una sal (débil o fuerte) formada entre un agente de par iónico y un derivado de ácido lipoico dado, sino también a otras asociaciones iónicas (débiles o fuertes) que no eleven el nivel de formación de sal real entre un agente de par iónico y un derivado de ácido lipoico dado. Sin pretender establecer una teoría, se cree que un agente de par iónico tal como la trietanolamina forma un puente de sal, es decir, forma una sal *in situ*, con un derivado de ácido lipoico tal como el bis-bencil lipoato, lo que a continuación permite que el derivado de ácido lipoico alcance su efecto de muerte celular *in vivo*.

Los agentes par iónico particularmente adecuados para uso en la presente invención incluyen aminas terciarias tales como la trietanolamina y la polietiliminina, otras aminas tales como dietanolamina, monoetanolamina, ácido mefenámico y trometamina, y combinaciones de las mismas. Un agente de par iónico preferido es la trietanolamina. Otros agentes de par iónico adecuados para uso en esta invención son la dietilamina, la etilendiamina y la trometamina.

El agente de par iónico puede ser hidrofílico o hidrofóbico (tal como la trietanolamina acilada). Típicamente, el agente de par iónico está presente en una cantidad suficiente para alcanzar una solubilidad sustancial del al menos un derivado de ácido lipoico en un disolvente adecuado para administración intravenosa, que de la forma más preferible es un medio acuoso. Preferiblemente, el agente de par iónico y el derivado de ácido lipoico están presentes en una relación molar que oscila entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000, más preferiblemente entre aproximadamente 20:1 y aproximadamente 1:20, y de la forma más preferible de aproximadamente 1:1.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención incluyen opcionalmente (c) un diluyente farmacéuticamente aceptable. En particular, cuando se desea una formulación farmacéutica adecuada, por ejemplo, para administración intravenosa, se emplearía un diluyente adecuado. Cualquier disolvente acuoso o polar aprótico convencional es adecuado para uso en la presente invención. Los diluyentes farmacéuticamente adecuados aceptables incluyen, sin limitación, salino, una disolución de azúcares, alcoholes tales como alcohol etílico, metanol y alcohol isopropílico, disolventes polares apróticos tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y dimetilacetamida (DMA), y combinaciones de los mismos. Un diluyente farmacéuticamente aceptable preferido es una disolución de dextrosa, más preferiblemente una disolución de dextrosa que contenga entre aproximadamente un 2,5% y aproximadamente un 10%, más preferiblemente aproximadamente un 5%, de dextrosa en peso. El diluyente farmacéuticamente aceptable se emplea típicamente en una cantidad que no genere homólisis; el especialista en la técnica puede determinar con facilidad la cantidad de diluyente adecuada para uso en una formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

En una realización altamente preferida de la presente invención, la formulación farmacéutica comprende bis-bencil lipoato, trietanolamina y una disolución de dextrosa que contiene aproximadamente un 5% en peso de dextrosa.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir opcionalmente al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable adicional. Los aditivos adecuados incluyen, sin limitación, disolventes, diluyentes, tensioactivos, solubilizantes, conservantes, tampones y combinaciones de los mismos, así como cualesquier otros aditivos particularmente indicados para uso en formas de administración parenteral. Entra dentro de las capacidades del especialista en la técnica el determinar las cantidades adecuadas de dichos aditivos farmacéuticamente aceptables adicionales. Los disolventes particularmente adecuados para uso en la presente memoria incluyen alcohol bencílico, dimetilamina, alcohol isopropílico y combinaciones de los mismos; el especialista en la técnica reconocerá fácilmente que puede ser deseable disolver en primer lugar el al menos un derivado de ácido lipoico en un disolvente adecuado y a continuación diluir la disolución en un agente de par iónico, y finalmente diluir con un diluyente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse de acuerdo a técnicas de formulación convencional. Por ejemplo, se puede preparar una disolución de reserva del derivado de ácido lipoico y el agente de par iónico de acuerdo a técnicas convencionales y a continuación diluir según se desee empleando un diluyente farmacéuticamente aceptable.

La formulación farmacéutica de la presente invención son preparaciones líquidas tales como disoluciones parenterales esterilizadas. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar contenidas en cualquier recipiente adecuado, tal como un vial o ampolla, y son adecuadas para administración a través de una de varias rutas que incluyen, sin limitación, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal, intratorácica, intrapleural, intrauterina o intratumoral.

Una segunda realización de la invención está dirigida a la formulación farmacéutica según la reivindicación 1 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad que se caracteriza por células enfermas que son sensibles a

derivados de ácido lipoico que comprende la administración a un paciente que lo necesite de una formulación farmacéutica de acuerdo a la primera realización de la invención. Una tercera realización de la invención está dirigida a la formulación farmacéutica reivindicada para uso en un método de prevención de una enfermedad que se caracteriza por células enfermas que son sensibles a derivados de ácido lipoico que comprenden la administración a un paciente que lo necesite de una formulación farmacéutica de acuerdo a la primera realización de la invención.

Según la segunda y tercera realizaciones, se pueden usar formulaciones farmacéuticas del derivado de ácido lipoico para prevenir o inhibir enfermedades que implican una actividad PDC celular alterada o distinta, es decir, enfermedades que se caracterizan por células enfermas que son sensibles a derivados de ácido lipoico. Las células con un metabolismo energético apropiadamente alterado o perturbado, es decir, una actividad PDC alterada, son particularmente atacadas y asesinadas, mientras que los tejidos sanos circundantes no son dañados por el derivado de ácido lipoico. El especialista puede identificar fácilmente enfermedades que tienen una actividad PDC alterada. Alternativamente, el especialista fácilmente puede realizar un escrutinio de la enfermedad de interés para determinar la sensibilidad frente a derivados de ácido lipoico.

En las realizaciones preferidas de los métodos de la presente invención, la enfermedad tratada o prevenida incluye cáncer, tal como carcinoma, sarcoma, mieloma, linfoma, leucemia y tipos mixtos de los mismos. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención son efectivas tanto contra cánceres primarios como contra cánceres metastásicos, y son efectivas contra cánceres, sin limitación, de pulmón, hígado, útero, cerviz, vejiga, riñón, colon, mama, próstata, ovario y páncreas. En otras realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas a un metabolismo energético alterado tal como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades hiperproliferativas tales como la psoriasis y otras enfermedades tales como la neuropatía diabética.

Para aplicaciones terapéuticas, se administra una formulación farmacéutica según la primera realización de la invención directamente a un paciente, típicamente en una forma de dosis unitaria. En los métodos de esta invención, la formulación farmacéutica que comprende el derivado de ácido lipoico puede administrarse a través de una de varias rutas que incluyen, sin limitación, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradermal, intraperitoneal, intratorácica, intrapleural, intrauterina o intratumoral. Los especialistas en la técnica reconocerán que el modo de administración del derivado de ácido lipoico depende del tipo de cáncer o síntoma que se vaya a tratar. Por ejemplo, uno modo preferido de administración de ácido lipoico para el tratamiento de la leucemia implicaría la administración intravenosa. Asimismo, los especialistas en la técnica también reconocerán que los aditivos farmacéuticamente aceptables concretos variarán de formulaciones farmacéuticas adecuadas para un modo de administración a formulaciones farmacéuticas adecuadas para otro modo de administración – sin embargo, la constante en todas las formulaciones farmacéuticas independientemente del modo de administración pretendido es la presencia de un par iónico formado entre el al menos un derivado de ácido lipoico y el agente de par iónico.

Adaptando los tratamientos descritos en la presente memoria, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención también pueden usarse en métodos de tratamiento de enfermedades diferentes al cáncer, donde las células que causan la enfermedad exhiben estructuras metabólicas alteradas. Por ejemplo, los patógenos eucarióticos de humanos y otros animales generalmente son mucho más difíciles de tratar que los patógenos bacterianos debido a que las células eucarióticas son mucho más similares a células animales que las células bacterianas. Dichos patógenos eucarióticos incluyen protozoos tales como los que provocan malaria, así como patógenos fúngicos y algas. Debido a la marcada falta de toxicidad de los derivados de ácido lipoico usados en la invención para células humanas y animales normales, y debido a es probable que muchos patógenos eucarióticos atraviesen etapas del ciclo vital en las que sus PDCs se vuelven sensibles a los derivados de ácido lipoico, la formulación farmacéutica de la presente invención puede usarse para matar PDCs bacterianas.

Otra realización adicional de la presente invención está dirigida a un par iónico según la reivindicación 17, ya se una sal real o alguna otra asociación iónica menor, que consiste en (a) un derivado de ácido lipoico y (b) un agente de par iónico. En una realización altamente preferida, el par iónico consiste en bis-bencil lipoato y trietanolamina. La presente invención incluye todos los pares iónicos, tanto formados *in situ* como aislados mediante algún método convencional. Todos los detalles respecto a las cantidades de (a) y (b) y de posibles materiales adecuados para uso son los mismos descritos anteriormente en relación a la primera realización.

Las realizaciones específicas de la invención se demostrarán ahora en referencia a los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Se proporcionó lipoato de bis-bencilo en una forma concentrada a una concentración de 50 mg/mL disuelto en trietanolamina (TEA) 1 M. La estabilidad del fármaco se evaluó mediante observación visual y mediante determinación en cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), llevada a cabo al principio y al final del estudio. La apariencia física no cambió y se obtuvo una pureza de >99%, tanto al principio como al final del estudio. La disolución concentrada de bis-bencil lipoato fue diluida hasta una concentración apropiada con dextrosa al 5% (D5W) para formular dosis de 0,1, 1 y 10 mg/kg de bis-bencil lipoato.

EJEMPLO COMPARATIVO 1

Se disolvió el bis-bencil lipoato a una concentración de 40 mg/mL en una mezcla convencional de Tween 80 y etanol (1:1 en relación volumétrica). La disolución concentrada de bis-bencil lipoato se diluyó hasta una concentración apropiada con salino.

5 EVALUACIÓN

Se llevó a cabo un estudio para determinar los efectos de la dosis y del calendario de dosis sobre la actividad anti-tumoral del bis-bencil lipoato. Más específicamente, las formulaciones farmacéuticas de bis-bencil lipoato del Ejemplo Comparativo 1, es decir, bis-bencil lipoato disuelto en Tween 80:etanol 1:1 y diluido con salino, fueron evaluadas en ratones con xenoinjerto de Carcinoma de Pulmón No de Célula Pequeña (NSCLC, del inglés "Non Small Cell Lung Carcinoma") H-460 de humano. Las formulaciones farmacéuticas fueron administradas intraperitonealmente (IP), 1x ó 3x a la semana. La administración de bis-bencil lipoato comenzó cuando el tamaño tumoral promedio de los ratones fue de ~300 mm³. Originalmente había ocho grupos de tratamiento, con siete ratones por grupo, para investigar tres dosis (0,1, 1 y 10 mg/kg) y dos calendarios de dosis, tal como se muestra en la Tabla 1.

15 Tabla 1. Grupos de Tratamiento Originales

Grupo de Tratamiento	Dosis de bis-bencil lipoato (mg/kg)	Calendario de dosis	nº de ratones
1	0 (vehículo*)	1x semanal	7
2	0 (vehículo*)	3x semanal	7
3	0,1	1x semanal	7
4	0,1	3x semanal	7
5	1	1x semanal	7
6	1	3x semanal	7
7	10	1x semanal	7
8	10	3x semanal	7

* - vehículo se refiere a una mezcla Tween 80/etanol/salino

Los resultados (tal como se muestran en las Figuras 1A y 1B) demostraron que el bis-bencil lipoato no indujo ningún efecto anti-tumoral, en comparación con el tratamiento con vehículo.

20 A continuación, se revisó el protocolo subdividiendo cada grupo de tratamiento en dos subgrupos, tal como se muestra en la Tabla 2. Específicamente, ambos subgrupos de cada grupo de tratamiento fueron tratados con la misma dosis de bis-bencil lipoato del protocolo original; sin embargo, uno de los dos subgrupos fue tratado con una formulación farmacéutica de bis-bencil lipoato según el Ejemplo Comparativo 1, es decir, bis-bencil lipoato disuelto en Tween 80:etanol 1:1 y diluido con salino, y el otro subgrupo fue tratado con una formulación farmacéutica de bis-bencil lipoato según el Ejemplo 1, es decir, disuelto en TEA y diluido con D5W.

25

Tabla 2. Grupos de Tratamiento Revisados.

Grupo		Bis-bencil lipoato (mg/kg)	Calendario de dosis	Vehículo	Nº ratones
1 y 2	A	0,1	1x semanal	TEA	4
	B	1	1x semanal	TEA	3
	A	10	1x semanal	TEA	4
	B	10	1x semanal	Tween 80:Etanol	3
3	A	0,1	1x semanal	Tween 80:Etanol	4
	B	0,1	1x semanal	TEA	3
4	A	0,1	3x semanal	Tween 80:Etanol	4
	B	0,1	3x semanal	TEA	3
5	A	1	1x semanal	Tween 80:Etanol	3
	B	1	1x semanal	TEA	4
6	A	1	3x semanal	Tween 80:Etanol	3
	B	1	3x semanal	TEA	4
7	A	10	1x semanal	Tween 80:Etanol	4
	B	10	1x semanal	TEA	3
8	A	10	3x semanal	Tween 80:Etanol	4
	B	10	3x semanal	TEA	3

5 Los resultados demostraron que los tumores H460 en ratones tratados con 0,1-10 mg/kg de bis-bencil lipoato en formulaciones farmacéuticas preparadas según el Ejemplo 1 pueden ser similares entre ellos, pero pueden ser menores que en ratones tratados con 10 mg/kg de bis-bencil lipoato en una formulación farmacéutica preparada según el Ejemplo Comparativo 1.

10 A continuación, se revisó nuevamente el protocolo para cambiar la formulación farmacéutica evaluada para determinar la eficacia antitumoral exclusivamente a formulaciones farmacéuticas preparadas según el Ejemplo 1, es decir, disuelto en TEA y diluido con D5W. Había diez grupos de tratamiento, con 8 ratones cada uno, para investigar tres dosis (0,1, 1 y 10 mg/kg) y tres calendarios de dosis, tal como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Segundos Grupos de Tratamiento Revisados

Grupo de Tratamiento	Dosis de bis-bencil lipoato (mg/kg)	Calendario de dosis	nº de ratones
1	0 (vehículo*)	5x semanal	8
2	0,1	1x semanal	8
3	0,1	3x semanal	8
4	0,1	5x semanal	8
5	1	1x semanal	8
6	1	3x semanal	8
7	1	5x semanal	8
8	10	1x semanal	8
9	10	3x semanal	8
10	10	5x semanal	8

* - vehículo se refiere a D5W solo.

15 Los resultados (tal como se muestran en las Figuras 2A y 2B) demostraron que el bis-bencil lipoato en formulaciones farmacéuticas preparadas según el Ejemplo 1 (TEA/D5W) a 0,1, 1 y 10 mg/kg, administrado 1x, 3x ó 5x a la semana indujo un grado significativo y similar de inhibición de crecimiento tumoral en comparación con los resultados obtenidos cuando se evaluaron de forma similar formulaciones farmacéuticas preparadas según el Ejemplo Comparativo 1 (Tween 80/etanol/salino).

REIVINDICACIONES

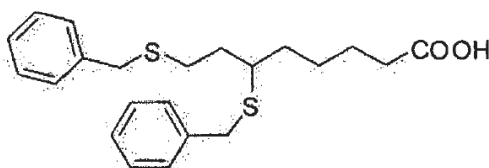
1. Una formulación farmacéutica que comprende:

- (a) al menos un derivado de ácido lipoico de fórmula (I);
 (b) al menos un agente de par iónico que es:

- 5 (i) trietanolamina, polietilenimina, dietanolamina, monoetanolamina, ácido mefenámico, trometamina o combinaciones de las mismas;
 (ii) lisina, dietilamina o etilendiamina; o
 (iii) una amina terciaria; y

(c) un diluyente farmacéuticamente aceptable;

10 donde el derivado de ácido lipoico y el agente de par iónico forman un par iónico, y la fórmula (I) está representada por:



2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el al menos un derivado de ácido lipoico está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva.

15 3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el al menos un derivado de ácido lipoico está presente en una cantidad que proporcione entre aproximadamente 0,001 mg/m² y aproximadamente 10 g/m² de al menos un derivado de ácido lipoico.

20 4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el al menos un agente de par iónico se selecciona del grupo que consiste en trietanolamina, polietilenimina, dietanolamina, monoetanolamina, ácido mefenámico, trometamina y combinaciones de las mismas.

5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el al menos un agente de par iónico es trietanolamina.

25 6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el al menos un agente de par iónico y el al menos un derivado de ácido lipoico están presentes en una proporción que oscila entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000.

7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el diluyente se selecciona del grupo que consiste en salino, una disolución de azúcar, un alcohol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y combinaciones de los mismos.

8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el diluyente es una disolución de dextrosa.

30 9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en la que la disolución de dextrosa contiene una cantidad de dextrosa que oscila entre aproximadamente 2,5% y aproximadamente 10% en peso.

10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el par iónico es una sal.

35 11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el al menos un agente de par iónico es trietanolamina y el diluyente es una disolución de dextrosa que contiene aproximadamente un 5% en peso de dextrosa.

12. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el al menos un agente de par iónico es dietanolamina.

13. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el al menos un agente de par iónico es monoetanolamina.

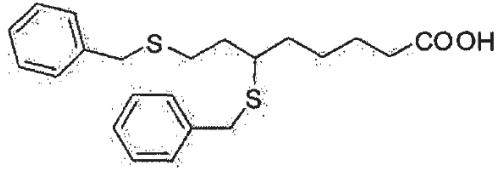
40 14. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el al menos un agente de par iónico es dietilamina.

15. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento o la prevención de cáncer.

16. La formulación farmacéutica de la reivindicación 15, en la que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma, sarcoma, mieloma, linfoma, leucemia y tipos mixtos de los mismos.

17. Un par iónico que consiste en:

- 5 (a) al menos un derivado de ácido lipoico de fórmula (I); y
 (b) al menos un agente de par iónico seleccionado del grupo que consiste en trietanolamina, polietilenimina, dietanolamina, monoetanolamina, ácido mefenámico, trometamina y combinaciones de los mismos; donde la fórmula (I) está representada por:



- 10 18. El par iónico de la reivindicación 17, en el que el al menos un agente de par iónico y el al menos un derivado de ácido lipoico están presentes en una proporción que oscila entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000.
19. El par iónico de la reivindicación 17, donde el par iónico es una sal.
20. El par iónico de la reivindicación 18, donde el al menos un agente de par iónico es trietanolamina.
21. El par iónico de la reivindicación 17, donde el al menos un agente de par iónico es dietanolamina.
- 15 22. El par iónico de la reivindicación 17, donde el al menos un agente de par iónico es monoetanolamina.
23. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, donde el al menos un agente de par iónico es etilendiamina.

Volumen tumoral y peso corporal en ratones portadores de tumor H-460 tratados IP con bYLA o vehículo

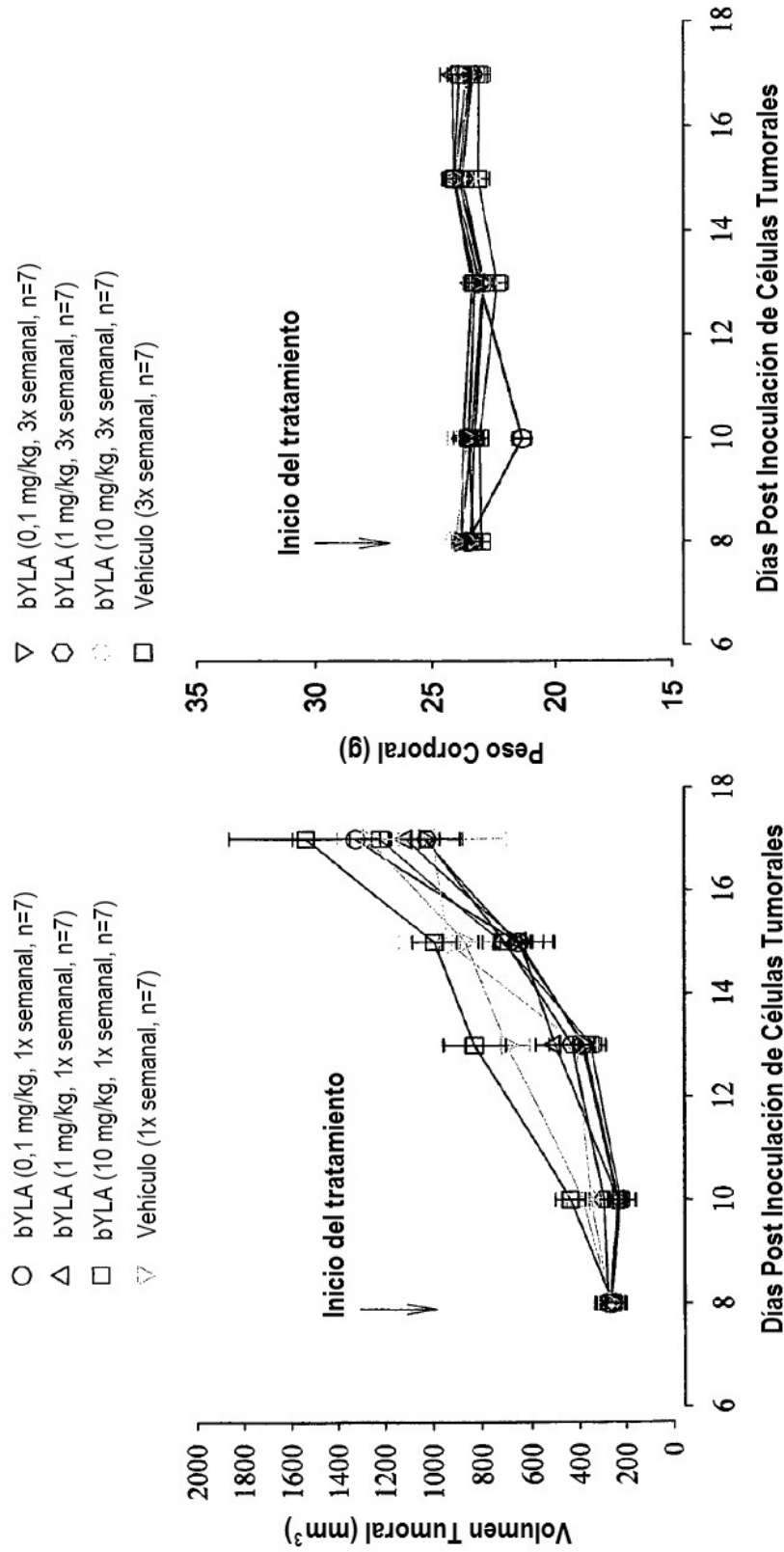


Fig. 1A

Fig. 1B

Volumen tumoral en ratones portadores de tumor H-460 tratados IP con CPI-613

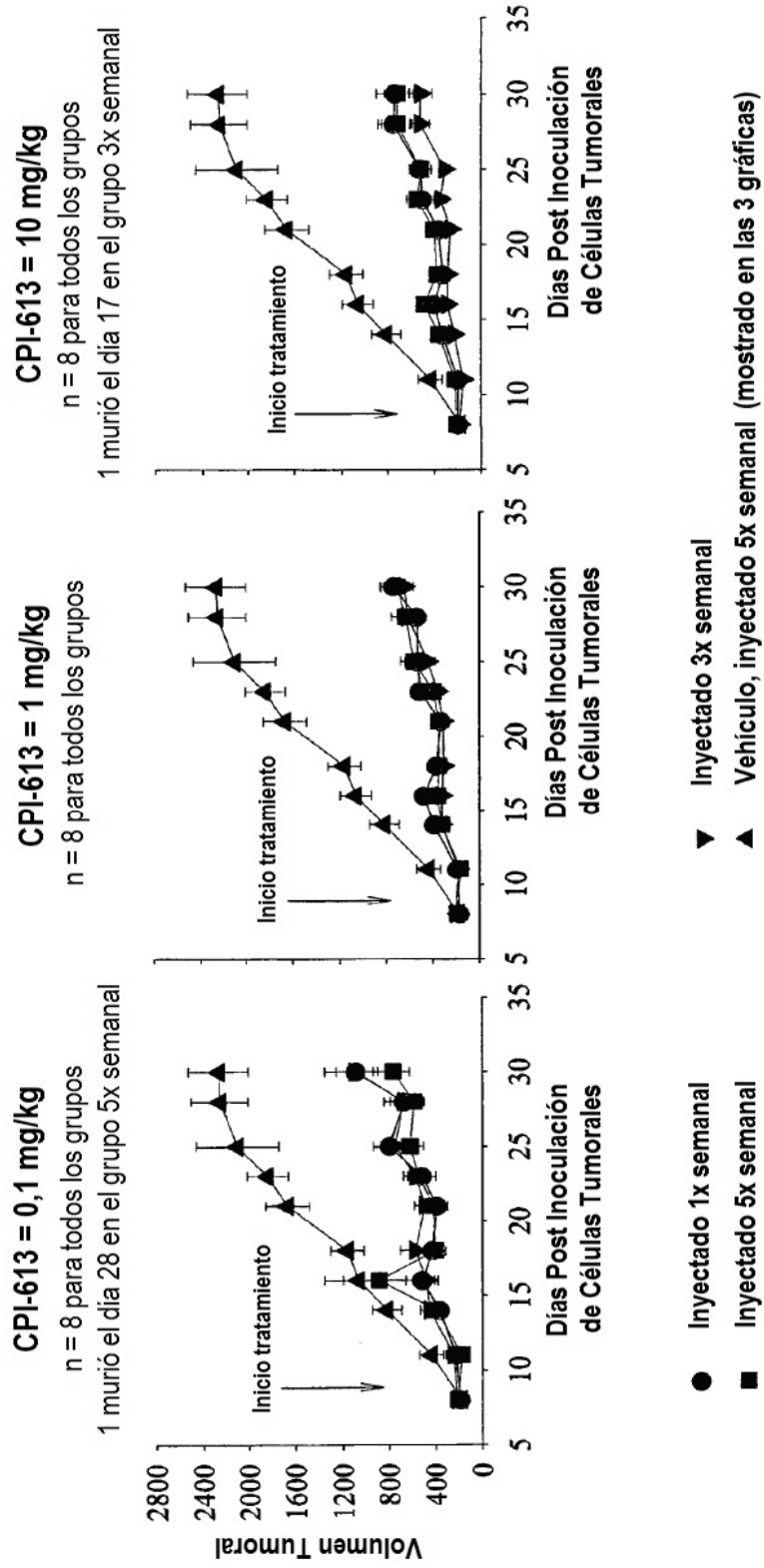


Fig. 2C

Fig. 2B

Fig. 2A