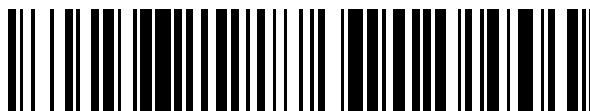


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 651**

51 Int. Cl.:

A61K 31/385	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01) A61K 9/10	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01) A61K 31/205	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01) A61K 31/198	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) A61K 31/122	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01) A61K 9/48	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 25/00	(2006.01)	
A61P 25/28	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2012 PCT/IB2012/053840**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013 WO13018008**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2012 E 12759243 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2736507**

54 Título: **Solución básica de ácido alfa lipoico y sus usos**

30 Prioridad:

29.07.2011 IT MI20111452

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

17.04.2019

73 Titular/es:

**ITAPHARMA S.R.L. (100.0%)
Via Ponte a Piglieri, 8
56121 Pisa, IT**

72 Inventor/es:

**BRUFANI, MARIO;
FIGLIOLA, ROCCO;
LAGRASTA, BIANCA MARIA;
MARZELLA, ROLANDO;
MEDICI, ILARIA y
SILVESTRI, SILVIO**

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 709 651 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

Solución básica de ácido alfa lipoico y sus usos

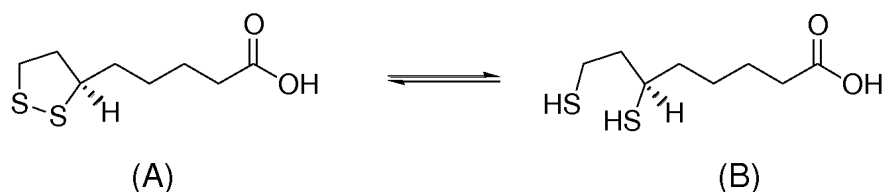
5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a una solución que tiene un pH de 7,0 a 9,5, que comprende ácido alfa lipoico o su enantiómero, un compuesto inorgánico seleccionado entre hidróxido, carbonato, bicarbonato y mezclas de los mismos, de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y mezclas de los mismos, y un disolvente, siendo dicho disolvente una mezcla de agua y un poliol seleccionado entre propilenglicol, glicerol, polietilenglicol, polipropilenglicol y mezclas de los mismos. Dicha solución presenta una alta estabilidad del ácido alfa lipoico a lo largo del tiempo, así como una alta comestibilidad y biodisponibilidad.

15 **Antecedentes de la invención**

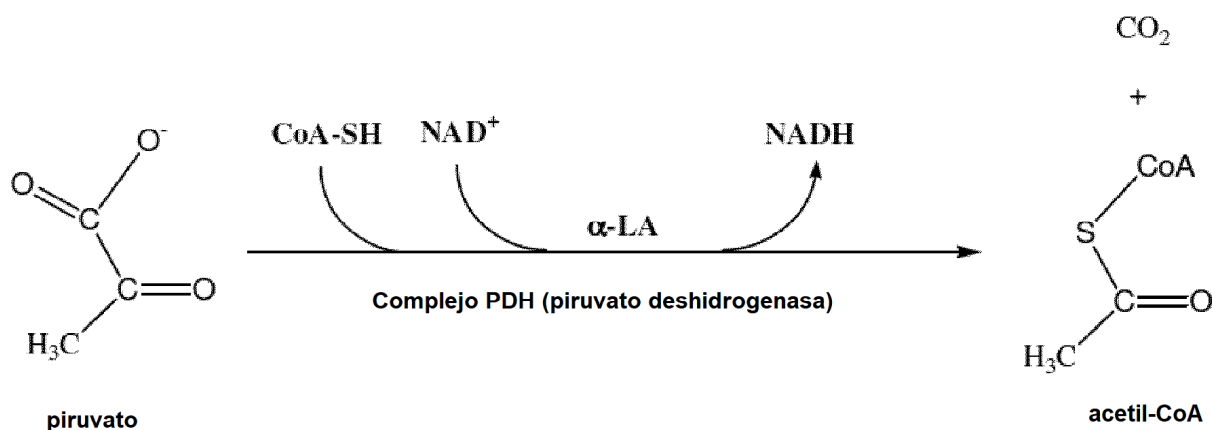
[0002] El ácido alfa lipoico (α-LA o ácido 1,2-ditiolano-3-pentanoico o ácido 1,2-ditiolano-3-valérico o ácido tióctico) es un cofactor de diversas reacciones de descarboxilación oxidativa de alfa-cetoácidos, tales como ácido pirúvico, ácido alfa-cetoglutarico, cetoácidos ramificados y glicina.

[0003] En su forma enantiomérica *R* está unido a complejos multienzimáticos de las descarboxilasas oxidativas de los alfa-cetoácidos (alfa-cetoácido deshidrogenasa), donde actúa como función redox mediante la reducción enzimática en ácido alfa dihidrolipoico (α-DHLA) (fórmula B):



y la reoxidación, de nuevo enzimáticamente, en α-LA (fórmula A).

[0004] El ácido alfa lipoico también actúa como transportador de restos de acetilo; de hecho, transfiere el grupo acetilo que se forma por descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico en la Coenzima A. La reacción, que requiere α-LA como cofactor, puede ilustrarse como se indica a continuación:



[0005] A partir de este esquema de reacción puede observarse que el agente oxidante es el NAD^+ y que la reacción produce un equivalente de NADH. La reacción tiene lugar en las mitocondrias y es esencial para iniciar las reacciones del ciclo de Krebs.

[0006] El α-LA, anteriormente en forma racémica y, en preparaciones más recientes, en forma enantiomérica *R*, se usa ampliamente como complemento alimenticio y, en algunos países, como medicamento para el tratamiento de la polineuropatía diabética. La base de la acción farmacológica del ácido α-lipoico aún no está del todo clara, aunque se han propuesto diversas hipótesis al respecto. En particular, se ha planteado la hipótesis de que, en los procesos neuropáticos, el ácido α-lipoico tiene una acción protectora debido a sus propiedades redox que son capaces de neutralizar, al menos en parte, el daño provocado por los radicales libres que se generan en el sistema nervioso periférico del paciente diabético (Shay et al., "Alpha lipoic acid as dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential" *Biochimica et Biophysica acta* 2009; 1149-1160; Packer L et al., "Molecular aspects of lipoic

acid in the prevention of diabetes complication", Nutrition, 2001; 17: 888-895).

[0007] La acción antioxidante del ácido α -lipoico también se debe en parte a su capacidad para restablecer los niveles endógenos de glutatión, cuyos valores se reducen drásticamente en pacientes neuropáticos como resultado de los procesos de reducción del exceso de glucosa a sorbitol y de reoxidación sucesiva de este último a fructosa. Se genera un gran número de radicales libres en ambas reacciones y recientemente se ha demostrado que, en el paciente diabético, estos radicales libres generados por las reacciones redox que implican a la glucosa conducen a la destrucción del óxido nítrico (NO), un vasodilatador conocido, por tanto, responsable del correcto suministro a los nervios periféricos. Una disminución drástica de NO da como resultado una vasoconstricción y, en consecuencia, un suministro insuficiente al tejido nervioso. Por tanto, es posible que esta sea la causa principal del daño que el exceso de glucosa provoca en los nervios periféricos del paciente diabético. Además, incluso la glicación no enzimática de varias proteínas, provocada por el exceso de glucosa, al determinar una pérdida de funciones de las proteínas, contribuye al daño neuropático (Packer L et al., "*Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications*", *Nutrition*, 2001; 17: 888-895).

[0008] La bibliografía (Amenta et al.; "*Pharmacokinetics of different formulations of tiotic (alpha lipoic) acid in healthy volunteers*", *Clinical and Experimental Hypertension*, 2008 30: 767-775) confirma que se han realizado estudios farmacocinéticos en seres humanos, con la administración de ácido lipoico por vía oral a las dosis normalmente utilizadas en complementos alimentarios y en preparaciones farmacológicas (600 mg). Se han notificado valores extremadamente variables, en particular dependiendo del tipo de formulación utilizada, sin embargo, siempre se observó una biodisponibilidad extremadamente reducida (menos del 30 %). También se prepararon algunas formas sólidas de liberación retardada, sin embargo, ninguna de ellas aumentó significativamente ni la biodisponibilidad ni el tiempo que dura el ácido lipoico en el plasma.

[0009] La facilidad con la que el ácido alfa lipoico se metaboliza por oxidación (en particular, beta-oxidación) se ha considerado hasta ahora como la causa principal de sus características farmacocinéticas desfavorables. El enantiómero *R* del α -LA, que es menos tóxico y es más activo farmacológicamente que el racemato correspondiente, presenta, sin embargo, las mismas características farmacocinéticas desfavorables que el α -LA racémico. Los documentos EP0318891 y EP0427247 desvelan una solución inyectable de ácido alfa lipoico sin problemas de biodisponibilidad, siendo la administración parenteral.

[0010] El documento EP2241314 describe nanopartículas de ácido lipoico, comprendiendo dichas nanopartículas ácido alfa-lipoico.

[0011] Por tanto, el objeto de la presente invención es encontrar una manera de estabilizar el ácido alfa lipoico en solución con el fin de optimizar la biodisponibilidad en la administración oral y aumentar su conservación a lo largo del tiempo.

Sumario de la invención

[0012] El objeto anterior se ha conseguido mediante una solución para su uso como medicamento en la administración oral como se notifica en la reivindicación 1, es decir, que tiene un pH de 7,0 a 9,5 y que comprende ácido alfa-lipoico o su enantiómero, un compuesto inorgánico seleccionado entre hidróxido, carbonato, bicarbonato y mezclas de los mismos, de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y mezclas de los mismos, y un solvente, siendo dicho solvente una mezcla de agua y un poliol seleccionado entre propilenglicol, glicerol, polietilenglicol, polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

[0013] Para los fines de la presente invención, "solución" significa una mezcla homogénea de los diferentes componentes.

[0014] La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende dicha solución.

[0015] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un kit que comprende:

- i) al menos un recipiente que comprende la solución para el uso de la invención;
- ii) al menos un recipiente que comprende excipientes farmacéuticamente aceptables, acetil-L-carnitina, selenio, coenzima Q, vitaminas o una mezcla de los mismos; y
- iii) un folleto ilustrativo,

para la administración oral por separado, secuencial o simultánea.

[0016] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de dicha solución en el tratamiento de la diabetes, las neuropatías, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, las cataratas, la obesidad, el ictus, los traumatismos, las lesiones por reperusión, la cardiomiopatía, el deterioro mitocondrial, los síndromes canaliculares, las radiculopatías, el envejecimiento, las disfunciones vasculares en ancianos, el cáncer, la osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la fibrosis hepática o la fatiga muscular.

Breve descripción del dibujo

[0017] Las características y ventajas de la presente invención quedarán claras a partir de la descripción detallada que se proporciona a continuación, los ejemplos que se proporcionan con fines ilustrativos y no limitantes, y la Fig. 1 adjunta, que muestra el resultado de los ensayos farmacocinéticos que se exponen en el Ejemplo 7.

Descripción detallada de la invención

[0018] El objeto de la invención es, por tanto, una solución para su uso como un medicamento en la administración oral que tiene un pH de 7,0 a 9,5 y que comprende ácido alfa lipoico o su enantiómero, un compuesto inorgánico seleccionado entre hidróxido, carbonato, bicarbonato y mezclas de los mismos, de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y mezclas de los mismos, y un solvente, siendo dicho solvente una mezcla de agua y un poliol seleccionado entre propilenglicol, glicerol, polietilenglicol, polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

[0019] Como también quedará claro a partir de los Ejemplos proporcionados, esta solución ha demostrado inesperadamente que es capaz de mantener el ácido alfa lipoico disuelto de manera estable, volviéndolo, al mismo tiempo, significativamente biodisponible. Además, dicha solución también ha demostrado ser ventajosamente agradable desde el punto de vista organoléptico, puesto que, a diferencia de la formulación de ácido alfa lipoico conocida, la solución de la invención no desarrolla ningún olor o sabor desagradable, ni se forman precipitados, incluso después de semanas desde la preparación. Por tanto, también los resultados de comestibilidad mejoran sorprendente y ventajosamente.

[0020] En una realización de la invención, la solución tiene un pH de 7,0 a 9,5 y consiste en ácido alfa lipoico o su enantiómero, un compuesto inorgánico seleccionado entre hidróxido, carbonato, bicarbonato y mezclas de los mismos, de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y mezclas de los mismos, y un disolvente, siendo dicho disolvente una mezcla de agua y un poliol seleccionado entre propilenglicol, glicerol, polietilenglicol, polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

[0021] De acuerdo con una realización preferida, la solución de la invención comprende el enantiómero *R* del ácido alfa lipoico.

[0022] Preferentemente, en dicho disolvente, el poliol está en una cantidad del 10 al 50 % en volumen sobre el volumen del disolvente.

[0023] Más preferentemente, en dicho disolvente, el poliol está en una cantidad del 20 al 40 % en volumen sobre el volumen del disolvente.

[0024] De acuerdo con una realización preferida, en dicho disolvente el poliol está en una cantidad del 25 al 35 % en volumen sobre el volumen del disolvente. De hecho, se consiguen resultados excelentes mediante el uso de estas cantidades, en términos de estabilidad y biodisponibilidad del ácido alfa lipoico en solución, mientras que al mismo tiempo se limita la presencia de poliol a favor del agua en el solvente y, por tanto, la tolerabilidad y la biocompatibilidad de la solución final mejoran adicionalmente.

[0025] Preferentemente, dicho poliol es propilenglicol, glicerol o una mezcla de los mismos.

[0026] Más preferentemente, dicho poliol es propilenglicol. De hecho, como quedará claro a partir de los ejemplos que se proporcionan a continuación, el propilenglicol ha demostrado ser particularmente adecuado para los fines de la presente invención, especialmente en términos de estabilidad del ácido alfa lipoico a lo largo del tiempo.

[0027] Preferentemente, el pH es de 8,0 a 9,0, más preferentemente es de aproximadamente 8,5.

[0028] Preferentemente, el ácido alfa lipoico o su enantiómero está presente en la solución de la invención en una concentración de 5 a 130 mg/ml, más preferentemente de 30 a 120 mg/ml, incluso más preferentemente de 50 a 80 mg/ml.

[0029] De acuerdo con una realización preferida, dicha concentración es de aproximadamente 60 mg/ml.

[0030] En la solución de la invención, dicho compuesto inorgánico se selecciona preferentemente entre hidróxido, carbonato, bicarbonato y mezclas de los mismos, de sodio, potasio, amonio y mezclas de los mismos; más preferentemente dicho compuesto inorgánico es hidróxido, carbonato o bicarbonato, de sodio o potasio.

[0031] De acuerdo con una realización preferida, cuando el catión del compuesto inorgánico es monovalente, es decir, cuando se selecciona entre sodio, potasio y amonio, dicho compuesto inorgánico está en una cantidad equimolar con respecto a dicho ácido alfa lipoico o su enantiómero.

[0032] De acuerdo con una realización preferida, en la solución de la invención, el poliol está en una cantidad del

25 al 35 % en volumen sobre el volumen del disolvente, el ácido alfa lipoico o su enantiómero está en una concentración de 50 a 80 mg/ml y el pH es de 8,0 a 9,0. De hecho, dicha realización permite conseguir una estabilidad inesperadamente alta del ácido alfa lipoico en la solución de la invención a temperatura ambiente durante varios meses, por tanto, ventajosamente, sin la necesidad de refrigerar durante el almacenamiento.

5 **[0033]** En la presente realización, se prefiere adicionalmente una solución en la que el poliol sea propilenglicol en una cantidad de aproximadamente el 30 % en volumen sobre el volumen del disolvente, el ácido alfa lipoico o su enantiómero esté en una concentración de aproximadamente 60 mg/ml y el pH sea de aproximadamente 8,5.

10 **[0034]** Opcionalmente, la solución de la invención puede comprender adicionalmente un ajustador de pH básico, que puede seleccionarse entre los compuestos inorgánicos indicados anteriormente.

15 **[0035]** Opcionalmente, con el objetivo de mejorar adicionalmente la palatabilidad de la solución de la invención, puede añadirse un edulcorante, tal como aspartamo, acesulfamo K, sacarina de sodio, esteviósido o mezclas de los mismos, o un agente aromatizante, tal como naranja, anís, cereza negra, aloe, plátano, caramelo, coco, cereza, mezcla de hierbas alpinas, fresa, bayas silvestres, frutas tropicales, limón, regaliz, menta, mango, melocotón, ruibarbo, vainilla o mezclas de los mismos.

20 **[0036]** En otro aspecto, la solución de la invención está en forma de una dosis unitaria que comprende de 300 a 1200 mg de ácido alfa lipoico o su enantiómero.

[0037] Preferentemente, dicha dosis unitaria comprende de 500 a 800 mg de ácido alfa lipoico o su enantiómero.

25 **[0038]** De acuerdo con una realización preferida, dicha dosis unitaria comprende aproximadamente 600 mg de ácido alfa lipoico o su enantiómero.

30 **[0039]** De acuerdo con otra realización preferida, la solución de la invención está en forma de una dosis unitaria que comprende el enantiómero *R* del ácido alfa lipoico, que ventajosamente permite reducir las dosis que se ha de administrar. Por tanto, en dicha realización preferida, la solución de la invención está en forma de una dosis unitaria que comprende de 150 a 600 mg de ácido alfa (*R*)-lipoico. Más preferentemente, dicha dosis unitaria comprende de 150 a 300 mg de ácido alfa (*R*)-lipoico.

35 **[0040]** En un aspecto adicional, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende la solución descrita anteriormente y excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0041] El término "excipiente" se refiere a un vehículo, medio de soporte, diluyente o adyuvante con el que se administra la solución de la invención. Cada excipiente adecuado para la forma de preparación deseada para la administración se contempla para su uso con la solución de la invención descrita anteriormente.

40 **[0042]** El excipiente puede tomar una diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, puede usarse cualquiera de los excipientes farmacéuticos o alimentarios habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y agentes similares en el caso de las composiciones orales o líquidas; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, 45 agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y agentes similares en el caso de las composiciones orales sólidas, tales como, por ejemplo, cápsulas duras o blandas.

50 **[0043]** En determinadas realizaciones, la solución para el uso de la presente invención puede combinarse como principio activo en una mezcla íntima con un excipiente adecuado, farmacológicamente aceptable, de acuerdo con técnicas de preparación farmacéutica conocidas.

55 **[0044]** De acuerdo con una realización preferida, dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente acetil-L-carnitina, selenio, coenzima Q, vitaminas o mezclas de los mismos. Ventajosamente, el selenio está preferentemente en forma de selenometionina, más preferentemente de L-selenometionina.

[0045] En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un kit que comprende:

- 60 i) al menos un recipiente que comprende la solución para su uso como un medicamento en la administración oral como se ha descrito anteriormente;
- ii) al menos un recipiente que comprende excipientes farmacéuticamente aceptables, acetil-L-carnitina, selenio, coenzima Q, vitaminas o una mezcla de los mismos; y
- iii) un folleto ilustrativo,

para la administración oral por separado, secuencial o simultánea.

65 **[0046]** De hecho, con el objetivo de conservar la estabilidad del ácido alfa lipoico en solución de acuerdo con la

presente invención, es conveniente mantener la solución separada de los otros componentes de la composición farmacéutica.

[0047] De acuerdo con una realización preferida, dicho kit está en forma de un frasco que tiene una tapa de recipiente que comprende excipientes farmacéuticamente aceptables, acetil-L-carnitina, selenio, coenzima Q, vitaminas o una mezcla de los mismos, mientras que el frasco comprende la solución de la invención. El frasco que contiene la solución queda de este modo cerrado por la tapa del recipiente, conservando de este modo los componentes tanto frente a la contaminación externa como frente a la interacción recíproca, hasta el momento de su uso.

[0048] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso médico de la solución, en particular en el tratamiento de la diabetes, las neuropatías, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, el pie diabético, las cataratas, la obesidad, el ictus, los traumatismos, las lesiones por reperfusión, la cardiomiopatía, el deterioro mitocondrial, los síndromes canaliculares, las radiculopatías, el envejecimiento, las disfunciones vasculares en ancianos, el cáncer, la osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la fibrosis hepática o la fatiga muscular.

[0049] Sin desear quedar ligado a teoría alguna, de hecho, se ha planteado la hipótesis de que, en el entorno ácido del estómago, la solución básica de la invención libera el ácido alfa lipoico que, debido a la presencia del poliol, permanece, al menos en parte, en solución y se absorbe rápidamente. De esta manera, el tiempo que dura el ácido alfa lipoico en el estómago, así como su velocidad de degradación, debido al entorno fuertemente ácido, se reducen significativamente.

[0050] En los estudios farmacocinéticos realizados por el solicitante y que se describen en los Ejemplos a continuación en el presente documento, los ensayos de comparación se realizan mediante la administración del ácido alfa-*R*-lipoico a ratas en forma sólida o en suspensión con aceite de maíz a una dosis de 50 mg/kg. En estos casos, sin embargo, la biodisponibilidad ha demostrado ser reducida desventajosamente, mientras que se observó sorprendentemente que el ácido alfa-*R*-lipoico disuelto en una solución de agua/propilenglicol de acuerdo con la presente invención (véase la Figura 1) genera picos significativamente más altos de concentraciones en sangre, lo que confirma que la biodisponibilidad alcanzada es decididamente y sorprendentemente superior.

[0051] Una serie de estudios realizados en ratas ha permitido demostrar que la causa de la baja biodisponibilidad del ácido alfa lipoico es esencialmente una absorción baja, debido a los siguientes factores: baja solubilidad del ácido alfa lipoico en agua, por un lado, y su estabilidad reducida en un entorno ácido, tal como en el estómago, por otro lado. En respaldo de esta hipótesis, los experimentos realizados *in vitro* y que se describen posteriormente, han demostrado que el ácido alfa lipoico tiene una estabilidad baja en una solución ácida y que su inestabilidad aumenta al disminuir el pH. Por el contrario, en una solución básica ($7,0 < \text{pH} < 9,5$), el ácido alfa lipoico es particularmente estable. A estos valores de pH, el ácido también es más soluble, puesto que tiende a salificarse, aunque sea lentamente a temperatura ambiente. Sin embargo, como se ha mencionado, la presencia de un poliol ha demostrado ser esencial para mejorar la solubilización del ácido alfa lipoico y, por tanto, su entrega, así como la estabilización en el estómago, donde la disminución drástica del pH de otro modo deterioraría rápidamente el ácido alfa lipoico.

[0052] La solución farmacéutica de la invención para el uso que se ha descrito anteriormente se administra por vía oral. Ventajosamente, puede estar en forma de viales, frascos, frascos pequeños, jarabes, gotas, suspensiones, cápsulas o sobrecitos para la administración oral.

[0053] Como también quedará claro a partir de los Ejemplos a continuación, dicho tratamiento comprende preferentemente la administración oral de la solución una vez al día, en particular, de la solución en forma de una dosis unitaria, como se ha descrito anteriormente.

[0054] Debe entenderse que todos los aspectos identificados como preferidos y ventajosos para la solución básica de la invención también deben considerarse preferidos y ventajosos de manera similar para sus usos, para la composición farmacéutica y para el kit de la presente invención.

[0055] A continuación, se proporcionan ejemplos de trabajo de la presente invención con fines ilustrativos y no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo comparativo 1.

[0056] Se prepararon cápsulas de gelatina, conteniendo cada una 15 mg de ácido alfa-*R*-lipoico.

Ejemplo comparativo 2.

[0057] Se preparó una suspensión oleosa de ácido alfa-*R*-lipoico en aceite de maíz a una concentración de

5 mg/ml, por tratamiento breve con ultrasonidos para obtener una suspensión más uniforme.

Ejemplo comparativo 3.

- 5 **[0058]** Se preparó una solución acuosa al 70 % de propilenglicol en la que el ácido alfa-*R*-lipoico estaba a una concentración de 5 mg/ml. El pH de esta solución fue de 4,0.

10 **[0059]** Se observó que, cuando se usaban cantidades inferiores de propilenglicol, se obtenían soluciones turbias. Además, se observó que, a este pH, independientemente de la cantidad de propilenglicol, se produjo un olor desagradable y un sabor acre.

Ejemplo 4.

- 15 **[0060]** Se preparó una solución acuosa al 30 % de propilenglicol en la que el ácido alfa-*R*-lipoico estaba presente a una concentración de 5 mg/ml. El pH de esta solución se llevó a 8,5 mediante la adición de NaOH 1 N.

20 **[0061]** La solución resultante se sometió a un estudio de estabilidad cuantitativa y se controló su título en ácido alfa-*R*-lipoico durante un mes. Por tanto, surgió que el título se mantuvo ventajosamente constante durante todo el período de observación. Además, durante el transcurso del mes de control, no se observó turbidez en la solución, así como tampoco formación de precipitados o emisión de olores desagradables. Con fines ilustrativos, la Tabla 1 a continuación muestra los valores de título y pH de dos muestras de la solución obtenida de acuerdo con el presente Ejemplo. A partir de dichos valores, fue posible determinar la estabilidad de la solución de la invención a lo largo del tiempo.

Tabla 1.

	Análisis	T = 0	24 horas	10 días	20 días	30 días
Muestra A (5 mg/ml)	Título	108 %	107 %	108 %	107 %	101 %
	pH	8,32	8,17	8,22	8,24	8,18
Muestra B (5 mg/ml)	Título	107 %	107 %	107 %	105 %	100 %
	pH	8,58	8,40	8,43	8,33	8,23

[0062] Los mismos resultados positivos también se observan 6 meses después de la preparación de la solución.

Ejemplo 5.

- 30 **[0063]** Se prepararon soluciones de 600 mg de ácido alfa-*R*-lipoico en volúmenes variables de propilenglicol de 1 a 5 ml. Las soluciones se llevaron al volumen de 10 ml diluyéndolas con agua que contenía NaOH en una cantidad estequiométrica igual a la del ácido alfa-*R*-lipoico presente en la solución de propilenglicol. Las soluciones finales, que tenían una concentración de ácido alfa-*R*-lipoico de 60 mg/ml y un pH de aproximadamente 7,5, eran
35 limpiadas, estables y no tenían ningún olor desagradable ni sabor acre.

Ejemplo 6.

- 40 **[0064]** La solución preparada de acuerdo con el Ejemplo 5, que contenía 600 mg de ácido alfa-*R*-lipoico en 3 ml de propilenglicol con la adición de 7 ml de agua (concentración de ácido alfa-*R*-lipoico de 60 mg/ml), que contenía una cantidad estequiométrica (en relación con el ácido alfa-*R*-lipoico) de NaOH, era límpida, estable y no tenía ningún olor desagradable ni sabor acre. El pH se ajustó a un valor de 8,5 con NaOH 1 N. La solución resultante se sometió a un estudio de estabilidad cuantitativa y se controló su título en ácido alfa-*R*-lipoico durante dos meses. Por tanto, surgió que, ventajosamente, el título se mantuvo esencialmente constante durante todo el período de observación.
45 Además, durante el transcurso de los dos meses de control, no se observó turbidez en la solución, así como tampoco formación de precipitados o emisión de olores desagradables. Con fines ilustrativos, la Tabla 2 a continuación muestra los valores de título y pH de dos muestras de la solución obtenida de acuerdo con el presente Ejemplo. A partir de dichos valores, fue posible determinar la estabilidad de la solución de la invención a lo largo del tiempo.

Tabla 2.

	Análisis	T = 0	24 horas	10 días	20 días	30 días	60 días
Muestra A (60 mg/ml)	Título	107 %	106 %	101 %	105 %	102 %	100 %
	pH	8,36	8,21	8,31	8,28	8,21	8,15
Muestra B (60 mg)/ml)	Título	106 %	104 %	103 %	103 %	102 %	102 %
	pH	8,61	8,43	8,44	8,36	8,28	8,07

[0065] Los mismos resultados positivos también se observan 6 meses después de la preparación de la solución.

[0066] La estabilidad de esta solución básica también se evaluó cualitativamente mediante la variación de los valores de su pH de 7,0 a 9,5 mediante adiciones posteriores de NaOH 1 N o HCl 1 N. Las soluciones modificadas de este modo eran límpidas, no tenían precipitados y no tenían ningún olor desagradable ni sabor acre.

[0067] Se observó que, cuando la solución básica se llevó a un pH inferior a 5,0, inmediatamente desarrolló un olor desagradable, se volvió turbia y tendió a producir precipitados.

Ejemplo 7.

Estudios farmacocinéticos en ratas

[0068] Con el fin de realizar los estudios farmacocinéticos en ratas (con referencia a la Figura 1), se seleccionaron las siguientes formulaciones:

- a) "cápsulas": cápsulas como se prepararon en el Ejemplo comparativo 1;
- b) "aceite de maíz": suspensión oleosa de ácido alfa-*R*-lipoico en aceite de maíz como se preparó en el Ejemplo comparativo 2;
- c) "solución (pH 4)": solución acuosa de ácido alfa-*R*-lipoico al 70 % de propilenglicol que tiene un pH de 4,0, como se preparó en el Ejemplo comparativo 3;
- d) "solución (pH 8,5)": solución acuosa de ácido alfa-*R*-lipoico al 30 % de propilenglicol que tiene un pH de 8,5 como se preparó en el Ejemplo 4 de acuerdo con la presente invención.

[0069] Las formulaciones anteriores se administraron por sonda en una dosis de ácido alfa-*R*-lipoico igual a 50 mg/kg/rata. Se usaron grupos de 3 ratas para cada formulación analizada. La sangre se extrajo de la vena caudal a los 0, 5, 15 y 30 minutos de la administración; se recogió en tubos de polipropileno que contenían heparina como anticoagulante, se centrifugó a temperatura ambiente y la muestra de plasma recuperada se analizó para determinar el ácido alfa-*R*-lipoico por medio del método de CL-EM/EM.

[0070] La Tabla 3 a continuación notifica las concentraciones plasmáticas (ng/ml), después de la administración oral a las ratas, mediante comparación de los resultados de las cápsulas del Ejemplo comparativo 1 con los resultados de la solución de la Invención del Ejemplo 4.

Tabla 3.

minutos	0	5	15	30
Cápsulas (Ej. comp. 1)	0 (ng/ml)	41 (ng/ml)	72 (ng/ml)	90 (ng/ml)
Solución pH 8,5 (Ej. 4)	0 (ng/ml)	31352 (ng/ml)	9976 (ng/ml)	11712 (ng/ml)

[0071] La Tabla 4, por otro lado, notifica el valor de concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) y el momento en que se observó ($\text{Tiempo}_{\text{máx}}$) para las cápsulas del Ejemplo comparativo 1 y para la solución del Ejemplo 4.

Tabla 4.

$\text{Tiempo}_{\text{máx}}$ (min)	5	30
Cápsulas (Ej. comp. 1)		$C_{\text{máx}} = 90$ (ng/ml)
Solución pH 8,5 (Ej. 4)	$C_{\text{máx}} = 31352$ (ng/ml)	

[0072] Se observó que para la solución del Ejemplo 4, el valor de concentración máxima se obtuvo 5 minutos después de la administración ($C_{\text{máx}} = 31352$ ng/ml). Por otro lado, para las cápsulas utilizadas como comparación, el valor de concentración máxima se observó 30 minutos después de la administración y presentó valores decididamente más bajos ($C_{\text{máx}} = 90$ ng/ml).

[0073] Como puede observarse en la Tabla 4, la $C_{\text{máx}}$ de la solución del Ejemplo 4 de la invención sorprendentemente era dos órdenes de magnitud (orden de magnitud 10^4) superior a la observada para las cápsulas del Ejemplo comparativo 1 (orden de magnitud 10^2).

[0074] Con referencia particular a la Fig. 1, se notificó el perfil farmacocinético, como se obtuvo con una administración oral en ratas (dosis: 50 mg/kg/rata), del ácido alfa-*R*-lipoico preparado de acuerdo con las diferentes formulaciones anteriormente descritas a) a d). Se observó, además de lo que ya se analizó para las Tablas 3 y 4, que la formulación c) "solución (pH 4)" también presentó una alta concentración plasmática ($C_{\text{máx}} = 27600$ ng/ml), sin embargo, esta formulación no era definitivamente límpida, lo que indica que la solubilidad del ácido alfa-*R*-lipoico no era completa. De hecho, el perfil farmacocinético en la Figura 1 disminuye rápidamente en los 25 minutos posteriores (de 27600 ng/ml a 1767 ng/ml). Además, se desarrolló un olor desagradable que también hizo que la "solución (pH 4)" fuera desventajosa desde el punto de vista organoléptico.

[0075] Sin embargo, con la formulación b), los resultados fueron aún peores que los de la formulación c), puesto que en la suspensión de aceite de maíz, el ácido alfa-*R*-lipoico presentó una biodisponibilidad mucho menor, con una $C_{\text{máx}} = 2070$ ng/ml después de 5 minutos.

5 Ejemplo 8.

[0076] Se prepararon cinco muestras de la solución de la invención de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, a diferentes concentraciones de propilenglicol, pero a una concentración de ácido alfa-*R*-lipoico de 60 mg/ml y una muestra a una concentración de ácido alfa-*R*-lipoico de 120 mg/ml, como se indica a continuación:

Muestra	R- α LA (mg/ml)	% de Propilenglicol	pH
1	60	10 %	8,5
2	60	20 %	8,5
3	60	30 %	8,5
4	60	40 %	8,5
5	60	50 %	8,5
6	120	30 %	8,5

[0077] Tabla 5 a continuación notifica los resultados obtenidos a partir de un estudio de estabilidad cuantitativa adicional, mediante el control, durante diversos intervalos de tiempo, del título del ácido alfa-*R*-lipoico en las muestras anteriores.

Tabla 5.

Muestra	Análisis	T = 0	7 días	40 días	70 días	90 días	6 meses
1	Título	52 %	53,1 %	55,9 %	57,9	63,1 %	63,3 %
	pH	8,51	8,45	8,05	8,08	7,88	7,59
2	Título	71 %	63,4 %	63,0 %	64,3 %	65,6 %	67,5 %
	pH	8,48	8,52	8,16	8,13	7,71	7,63
3	Título	106 %	102,8 %	97,3 %		93,6 %	86,3 %
	pH	8,56	8,66	8,18		7,85	7,63
4	Título	113 %	103,3 %	102,9 %		98,4 %	93,5 %
	pH	8,59	8,54	8,06		7,96	7,71
5	Título	119 %	105,7 %	108,5 %	102,4 %	100,8 %	101,9 %
	pH	8,54	8,50	8,22	8,18	8,04	7,82
6	Título	83 %	63,0 %	48,6 %		49,7 %	45,8 %
	pH	8,55	8,60	8,33		8,03	no det.

[0078] Además, en estos ensayos, no se observaron rastros de degradación del principio activo o de la formación de precipitados u olores desagradables, que por lo general son atribuibles a la reducción del ácido lipoico en ácido dihidrolipoico. Al analizar la tendencia del título del ácido lipoico, se observó que se mantuvo sustancialmente constante con respecto al valor inicial, confirmando de este modo que en el disolvente utilizado se conservó la estabilidad del propio ácido lipoico.

[0079] Un aspecto particular que se destacó por estos resultados fue el hecho de que el uso de concentraciones de propilenglicol inferiores al 30 % determinó un título reducido de ácido lipoico ya desde el punto de partida del análisis (es decir, T = 0), un título que, sin embargo, permaneció esencialmente constante durante el período considerado. Por el contrario, a concentraciones más altas de propilenglicol, por ejemplo, al 50 %, se obtuvieron títulos de ácido lipoico más altos de lo esperado. La causa de estos fenómenos observados aún no se ha identificado; sin embargo, a partir de los diversos ensayos realizados (HPLC, calorimetría diferencial de barrido, etc.), se ha planteado la hipótesis de que el propilenglicol podría determinar algunas interacciones intermoleculares con el ácido lipoico, interacciones que, aunque débiles, podrían interferir con el análisis del título del principio activo.

[0080] Por último, teniendo en cuenta la estabilidad de una formulación obtenida al usar una dosis más alta de ácido R- α LA (120 mg/ml de muestra 6), se destacó que incluso en este caso el título parecía reducido incluso desde el análisis inicial, pero la disminución más evidente se observó durante los primeros 40 días. Este fenómeno podría explicarse al mismo tiempo basándose en las interacciones intermoleculares que podrían tener lugar entre el ácido lipoico y el propilenglicol y, por tanto, a partir de la relación de los mismos presente en la formulación.

[0081] A partir de lo que se ha notificado anteriormente, la solución preferida fue la de la muestra 3, en la que el

ácido R- α LA estaba en una concentración de 60 mg/ml en solución acuosa al 30 % de propilenglicol, pH = 8,5. Con respecto a dicha solución, también se analizó la estabilidad del ácido lipoico, mediante la evaluación del título incluso después de intervalos de tiempo más largos (de hasta 9 meses); para este análisis adicional, la solución se mantuvo a diferentes temperaturas (5 °C, 25 °C, 30 °C e 40 °C) y condiciones de humedad (HR del 60 %, HR del 65 % y HR del 75 %), pero se almacenó en frascos de plástico de color ámbar, para evitar cualquier daño por luz, tal como se expone en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6.

Temperatura - Humedad	T = 0	T = 1 mes	T = 3 meses	T = 6 meses	T = 9 meses
5 °C	100,80 % pH = 8,61	62,27 % pH = 8,78	57,76 % pH = 9,00	56,69 % pH = 8,51	51,66 % pH = 8,85
25 °C – HR del 60 %		95,61 % pH = 8,13	95,59 % pH = 7,97	93,28 % pH = 7,48	90,27 % pH = 7,72
30 °C - HR del 65 %		96,06 % pH = 8,03	99,80 % pH = 7,68	95,75 % pH = 7,30	96,20 % pH = 7,65
40 °C - HR del 75 %		96,87 % pH = 7,82	100,31 % pH = 7,37	99,43 % pH = 7,01	98,52 % pH = 7,34

10 **[0082]** Como se ha notificado en la Tabla 6 anterior, solo se observó una disminución dramática en el título en las soluciones almacenadas a +5 °C, una reducción que fue muy evidente, especialmente después del primer mes, cuando se consiguió un título del 62,72 % en comparación con el título del 100,80 % registrado en el momento de inicio.

15 **[0083]** En todas las demás condiciones de temperatura sometidas a ensayo (asociadas a diferentes valores de humedad), incluso 9 meses después de la preparación, se mantuvieron valores significativamente altos del título del ácido lipoico, próximos al valor inicial, confirmando de este modo la estabilidad del principio activo en esta solución. Estas observaciones fisicoquímicas permitieron determinar que la mayor estabilidad del ácido lipoico en la solución de la invención fue inesperadamente a temperatura ambiente, así como ventajosamente sin refrigeración.

Ejemplo 9.

Solubilidad del ácido R-alfa lipoico de la invención en jugo gástrico

25 **[0084]** El Ejemplo 7 evaluó el aumento de la biodisponibilidad del ácido lipoico en la solución de la invención en comparación con el ácido lipoico administrado en forma sólida. Se planteó la hipótesis de que este resultado, que permitió la superación de determinados límites en el uso del ácido lipoico (biodisponibilidad baja y semivida corta), se consiguió en que con la solución formulada de este modo se mejoró la solubilidad del ácido lipoico para crear, como consecuencia, condiciones óptimas para aumentar la absorción a nivel gástrico.

30 **[0085]** Fue posible demostrar una solubilidad mejorada del ácido lipoico formulado en solución acuosa que contenía propilenglicol a través de un análisis capaz de reproducir las condiciones in vitro que se producen durante la digestión gástrica en seres humanos. En esta perspectiva, el ácido lipoico, tanto en forma racémica como en forma enantiomérica R, utilizado como tal, por tanto, en polvo (forma sólida) o formulado en solución acuosa que contenía diferentes concentraciones de propilenglicol, se disolvió en un volumen de 500 ml de jugo gástrico artificial, preparado de acuerdo con la Farmacopea Europea 7.0 y se mantuvo con agitación para imitar la digestión gástrica humana en la medida de lo posible. Las cantidades de ácido lipoico administradas (de 600 a 300 mg) se refieren a las dosis diarias utilizadas en diversos estudios clínicos.

40 **[0086]** A partir del análisis de los parámetros físicos observados, se podría deducir que solo con la solución de la invención se obtuvo una mezcla homogénea, como se muestra en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7.

	Ácido α -LA		Propilenglicol	Observaciones
	forma	cantidad		
		(mg)	(%)	
a	RS	600	0	precipitado floculante con sobrenadante transparente
b	R	600	0	presencia de agregado compacto en un líquido ligeramente turbio
c	RS	600	30	suspensión ligeramente opalescente; partículas no disueltas muy raras
d	R	600	30	suspensión turbia sin precipitado
e	R	600	10	suspensión ligeramente opalescente con precipitado de color amarillo

	Ácido α-LA		Propilenglicol	Observaciones
f	R	300	30	solución ligeramente opalescente sin precipitado

[0087] En todas las demás situaciones, especialmente en presencia de ácido lipoico en forma sólida, se observaron precipitados en diferentes grados adheridos al fondo del matraz o al agitador.

- 5 **[0088]** Las indicaciones visuales descritas anteriormente resaltaron las diferentes solubilidades del ácido lipoico en el jugo gástrico dependiendo de si se usa en forma de polvo o de una solución líquida.

- 10 **[0089]** Con el fin de confirmar lo notificado anteriormente y para verificar las ventajas de la solución de la invención, también se realizó un estudio comparativo con diferentes complementos alimentarios que contenían ácido lipoico, en forma racémica o enantiomérica *R*, disponible en el mercado en comprimidos o gránulos recubiertos (muestras A-E). También en este caso, la dosis diaria de ácido lipoico se disolvió en jugo gástrico artificial preparado de acuerdo con la Farmacopea Europea 7.0 y se mantuvo con agitación durante varias horas para imitar la digestión gástrica humana. Los resultados de este estudio se notifican en la Tabla 8.

15 Tabla 8

Muestra	Ácido α-LA		Propilenglicol	Observaciones
	forma	cantidad		
		(mg)	(%)	
A	RS	600	0	suspensión de color amarillo, debido a los colorantes, que contenía sedimento en la parte inferior
B	RS	600	0	suspensión transparente, con presencia de corpúsculos no disueltos significativos en la parte inferior
C	R	600	0	comprimido esencialmente no disuelto, en una solución transparente
D	RS	600	0	presencia significativa de gránulos en la parte inferior en un sobrenadante transparente
E	RS	600	0	presencia significativa de gránulos en la parte inferior en una suspensión viscosa para los excipientes utilizados
d (de la Tabla 7)	R	600	30	suspensión homogénea pero opalescente
f (de la Tabla 7)	R	300	30	suspensión límpida, ligeramente opalescente

- 20 **[0090]** Como se notifica en la Tabla 8, en el caso de los diferentes complementos alimentarios disponibles en el mercado (E-A), como resultado de la digestión *in vitro*, se observó un sedimento considerable en la parte inferior del matraz, un fenómeno que, entre otras cosas, podría ser la causa de los trastornos gástricos. Parte del ácido lipoico se disolvió con seguridad en el jugo gástrico, ya que se extrajo de la fase recuperada después de la centrifugación necesaria para separar el sedimento (no se muestran los datos); sin embargo, la mayor parte del ácido lipoico permaneció en forma insoluble. Por el contrario, en el caso de la digestión en jugo gástrico de las soluciones de la invención (muestras 'd' y 'f'), se obtuvo una mezcla homogénea, con un grado de opalescencia dependiente de la

- 25 **[0091]** En esencia, el aumento en la biodisponibilidad registrada para el ácido lipoico disuelto en la solución de la invención estuvo en línea con la solubilidad del ácido lipoico en un entorno gástrico, la región en la que se produce su máxima absorción.

30 Ejemplo 10.

Actividad biológica en cultivos celulares de ácido alfa lipoico en la solución de la invención

- 35 **[0092]** El ácido lipoico tiene varias funciones biológicas; entre las más documentadas, debe recordarse que es un cofactor conocido de las reacciones de descarboxilación enzimática, un antioxidante capaz de regenerar sistemas de defensa endógenos, un regulador de la transcripción de diferentes genes dependientes de Nfr2 y del metabolismo de la glucosa. Se deduce que la mejora de la biodisponibilidad del ácido lipoico influye de manera inherente en todas aquellas funciones biológicas en las que desempeña un papel activo. A través de una serie de experimentos en cultivos celulares, se estudió si la solución de la invención modifica la actividad biológica del ácido
- 40 lipoico; por esta razón, se controlaron algunos de sus parámetros objetivo, tales como el índice de vitalidad de la célula, la capacidad de reducir la cantidad de ERO (especies reactivas de oxígeno) inducidas a partir de H₂O₂ y la de promover la captación de glucosa.

- [0093]** Para los siguientes ensayos, se usó una solución de ácido alfa lipoico a una concentración de 60 mg/ml, en

propilenglicol al 30 % y a pH 8,5.

[0094] Una concentración de ácido lipoico, anteriormente identificada como eficaz en la reducción de la actividad biológica que se examina, se añadió al medio de cultivo de las estirpes celulares utilizadas.

[0095] De hecho, a partir de ensayos de vitalidad celular anteriores, se demostró repetidamente que a la concentración 1 mM, un tratamiento con ácido R-lipoico de 48 horas, disuelto en DMSO, determinó un cese significativo de la proliferación de las células HepG2. En estas condiciones, los valores de vitalidad celular, obtenidos mediante el kit ATP lite (PerkingElmer), se redujeron a la mitad en comparación con el control, que solo se trató con el disolvente utilizado para el ácido lipoico (DMSO).

[0096] Con el fin de analizar los efectos de la solución de la invención, el ácido alfa lipoico contenido en la misma se digirió en jugo gástrico artificial y, posteriormente, se administró en el medio de cultivo a la concentración final de 0,5 o 1 mM. Los efectos de vitalidad celular registrados se compararon con los conseguidos en un experimento de control paralelo en el que se usó ácido alfa lipoico disuelto en un disolvente de elección para estudios celulares, es decir, DMSO (pero no digerido en jugo gástrico). Como se destaca por los valores registrados en la Tabla 9, conseguidos 3x24 horas después del inicio del tratamiento con las diversas soluciones analizadas, a la concentración de 0,5 mM de ácido lipoico de la solución de la invención, se observaron valores de vitalidad celular comparables a los registrados para el ácido lipoico 1 mM disuelto en DMSO. Los diferentes efectos observados a la misma dosis administrada indicaron una mayor cantidad intracelular de ácido lipoico, si se formula de acuerdo con la presente invención, lo que refuerza el hecho de que a la solubilidad mejorada en el jugo gástrico como se ha descrito anteriormente, se le asoció un aumento de la absorción celular.

Tabla 9.

	[conc.] _{final} (mM)	Vitalidad (%)
Ctrl-1		100
(RS) alfaLA (en DMSO)	1,0	35,48
(R) alfaLA (en DMSO)	1,0	40,33
Ctrl-2		100
(RS) alfaLA (de la invención)	0,5	52,59
	1,0	14,70
(R) alfaLA (de la invención)	0,5	46,90
	1,0	16,99

donde Ctrl-1: DMSO al 1 %; Ctrl-2: solución acuosa al 30 % de propilenglicol.

[0097] Los resultados conseguidos se referían a tratamientos de 72 horas (3x24 h) en células HepG2, pero también se confirmaron en otras estirpes celulares de origen humano, tales como las estirpes celulares SK-N-SH de neuroblastoma.

[0098] A partir de estas indicaciones obtenidas de estudios celulares, se destacó que, mediante la solución de la invención, era posible disminuir ventajosamente la dosis diaria de ácido lipoico, mientras se mantenía un efecto biológico significativo.

[0099] Otra función importante atribuible al lipoico ácido es la de contrastar la formación de especies reactivas de oxígeno inducidas a partir de H₂O₂. A través de ensayos en cultivos de células SK-N-SH, se demostró repetidamente que la cantidad de ERO dependientes de H₂O₂, producidas después de un tratamiento con ácido alfa lipoico, disminuyó, lo que indica que se activaron diferentes mecanismos con el fin de eliminar la toxicidad y/o prevenir la formación de estas especies reactivas que son perjudiciales para la supervivencia celular. Un objetivo adicional era verificar si el ácido R-alfa lipoico conservaba esta función también en una solución acuosa. Por este motivo, se añadieron al medio de cultivo dosis crecientes de la misma, provenientes de la solución de la invención utilizada anteriormente y sometidas a digestión en jugo gástrico artificial, durante diferentes intervalos de tiempo (24 h y 48 h) antes de inducir un estrés oxidativo con H₂O₂. La misma reacción se realizó como control, mediante el uso de R-alfaLA preparado en DMSO, pero disuelto directamente en medio para obtener las mismas concentraciones de trabajo.

Tabla 10.

	Propilenglicol (%)	ERO (% en comparación con el Ctrl)	
		24 h	48 h
Ctrl-1	0	100,00	122,21
R-alfaLA 100 µM (DMSO)	0	77,87	99,26
R-alfaLA 200 µM (DMSO)	0	49,18	103,98

	Propilenglicol (%)	ERO (% en comparación con el Ctrl)	
		24 h	48 h
Ctrl-2	30	100,00	113,76
R-alfaLA 100 µM (solución de la invención)	30	75,56	54,43
R-alfaLA 200 µM (solución de la invención)	30	66,77	58,51
Ctrl-1: DMSO al 1 %; Ctrl-2: solución acuosa al 30 % de propilenglicol.			

[0100] En la Tabla 10, los valores de ERO se notificaron como % con respecto a los observados en los controles después de 24 horas de mantenimiento en el cultivo y 2 horas de tratamiento con H₂O₂ 1,5 mM. En el primer recuadro de la tabla, los resultados se muestran como se obtuvieron después de la administración de R-alfaLA preparado en DMSO y después diluido directamente en el medio para obtener las concentraciones finales de referencia; en el segundo recuadro, por otro lado, se disolvió en primer lugar R-alfaLA en la solución de la invención, posteriormente se digirió en jugo gástrico y finalmente se diluyó en el medio. Como se resume en la Tabla 10, en cada caso, se observó una respuesta dependiente de la dosis de ácido alfa lipoico para prevenir la formación de ERO durante las primeras 24 horas. En momentos posteriores (48 horas), se observó, como se esperaba, un aumento del valor basal de ERO en el control, debido a las condiciones fisiológicas de mantenimiento en el cultivo, pero, sorprendentemente, solo el ácido lipoico proveniente de la solución de la invención continuó desempeñando una función de eliminación de la toxicidad de ERO.

[0101] Por último, también se evaluó la acción inductora de hipoglucemia del ácido lipoico formulado en solución acuosa de la invención, mediante la utilización de un modelo celular de diabetes resistente a la insulina. Las células HepG2 cultivadas en un medio enriquecido con glucosa y sin insulina imitaron determinadas condiciones presentes en los hepatocitos de los pacientes diabéticos; además, determinadas funciones del medio de cultivo, considerado como un recipiente de sustancias nutricionales y un recipiente de acumulación para esas sustancias excretadas, podrían compararse con la circulación plasmática. Este modelo celular permitió demostrar que el ácido lipoico promovió una disminución significativa de la glucosa del medio, como consecuencia de una mayor expresión de los transportadores de membrana de la glucosa, así como una inhibición de la gluconeogénesis.

Tabla 11.

	Propilenglicol (%)	Glucosa en el medio (%)
Ctrl-1	0	100
(R) alfaLA 1 mM (DMSO)	0	89
Ctrl-2	30	100
(R) alfaLA 1 mM (solución de la invención)	30	79
Ctrl-1: DMSO al 1 %; Ctrl-2: solución acuosa al 30 % de propilenglicol. Unidad arbitraria (U = 100 %): cantidad de glucosa presente en el medio del control de referencia. Modelo celular de diabetes resistente a la insulina: HepG2 cultivadas en un medio enriquecido con glucosa 30 mM		

[0102] La Tabla 11 notifica algunos de los resultados más significativos conseguidos mediante el uso del kit de ensayo de glucosa de Sigma Aldrich para determinar la glucosa; más específicamente, los valores obtenidos a partir del medio de cultivo después de la administración durante 48 horas de ácido lipoico (1 mM) preparado en DMSO o formulado en solución acuosa al 30 % de propilenglicol, de acuerdo con la presente invención. La disminución más significativa de la glucosa se observó, de hecho, con el enantiómero *R* del ácido alfa lipoico en la solución de la invención.

[0103] Las ventajas conseguidas mediante la solución básica de la presente invención quedan claras a partir de la divulgación detallada y los Ejemplos notificados anteriormente. En particular, la presente composición ha demostrado sorprendente y ventajosamente que es capaz de estabilizar y hacer extremadamente biodegradable el ácido alfa lipoico, debido a la combinación apropiada de pH y de disolventes. Además, la solución de la invención también ha sido sorprendentemente ventajosa desde el punto de vista organoléptico, puesto que dicha solución es límpida y no desarrolla olores o sabores desagradables, siendo, por tanto, una mejora extraordinaria incluso en términos de comestibilidad.

REIVINDICACIONES

1. Solución para su uso como medicamento en la administración oral, teniendo dicha solución un pH de 7,0 a 9,5, que es una mezcla homogénea, y que comprende el compuesto ácido alfa lipoico o su enantiómero, un compuesto inorgánico seleccionado entre hidróxido, carbonato, bicarbonato y mezclas de los mismos, de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y mezclas de los mismos, y un solvente, siendo dicho solvente una mezcla de agua y un poliol seleccionado entre propilenglicol, glicerol, polietilenglicol, polipropilenglicol y mezclas de los mismos.
2. La solución para el uso de la reivindicación 1, en la que en dicho disolvente el poliol está en una cantidad del 10 al 50 % en volumen sobre el volumen del disolvente.
3. La solución para el uso de la reivindicación 2, en la que en dicho disolvente el poliol está en una cantidad del 20 al 40 % en volumen sobre el volumen del disolvente, preferentemente del 25 al 35 % en volumen sobre el volumen del disolvente.
4. La solución para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho poliol es propilenglicol, glicerol o una mezcla de los mismos.
5. La solución para el uso de la reivindicación 4, en la que dicho poliol es propilenglicol.
6. La solución para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicho compuesto alfa lipoico o su enantiómero está en una concentración de 5 a 130 mg/ml, preferentemente de 30 a 120 mg/ml, más preferentemente de 50 a 80 mg/ml.
7. La solución para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dicho compuesto inorgánico se selecciona entre hidróxido, carbonato, bicarbonato y mezclas de los mismos, de sodio, potasio, amonio y mezclas de los mismos.
8. La solución para el uso de la reivindicación 7, en la que dicho compuesto inorgánico está en una cantidad equimolar con respecto a dicho compuesto ácido alfa lipoico o su enantiómero.
9. La solución para el uso de la reivindicación 8, que comprende adicionalmente un ajustador de pH básico.
10. La solución para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en forma de una dosis unitaria que comprende de 300 a 1200 mg de ácido alfa lipoico o su enantiómero, preferentemente de 500 a 800 mg.
11. La solución para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en forma de una dosis unitaria que comprende de 150 a 600 mg de ácido (*R*) alfa lipoico, preferentemente de 150 a 300 mg.
12. La solución para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en el tratamiento de la diabetes, las neuropatías, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, el pie diabético, las cataratas, la obesidad, el ictus, el traumatismo, las lesiones por reperfusión, la cardiomiopatía, los síndromes canaliculares, las radiculopatías, el envejecimiento, las disfunciones vasculares en ancianos, el cáncer, la osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la fibrosis hepática o la fatiga muscular.
13. Kit que comprende:
 - i) al menos un recipiente que comprende la solución para su uso como un medicamento en la administración oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11;
 - ii) al menos un recipiente que comprende excipientes farmacéuticamente aceptables, acetil-L-carnitina, selenio, coenzima Q, vitaminas o una mezcla de los mismos; y
 - iii) un folleto ilustrativo,para la administración oral por separado, secuencial o simultánea.

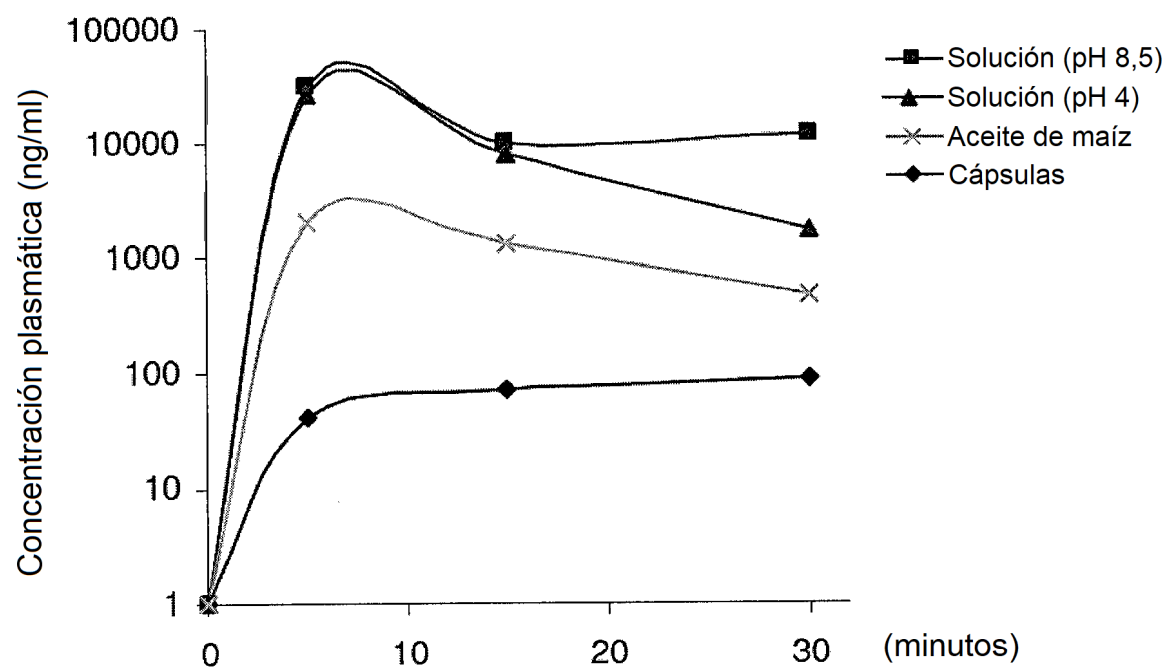


Figura 1