

(11) Número de Publicação: **PT 2144609 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/19 (2014.01) **A61K 31/381** (2014.01)

A61K 47/18 (2014.01) **A61K 47/48** (2014.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2008.04.17**

(30) Prioridade(s): **2007.04.18 US 912605 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.01.20**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.10.29**
026/2015

(73) Titular(es):

CORNERSTONE PHARMACEUTICALS, INC.

1 DUNCAN DRIVE CRANBURY, NJ 08512 US

(72) Inventor(es):

(74) Mandatário:

MANUEL BASTOS MONIZ PEREIRA

RUA DOS BACALHOEIROS, 4 1100-070 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO DERIVADOS DE ÁCIDO LIPÓICO**

(57) Resumo:

AS FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTÊM DERIVADOS DE ÁCIDO LIPÓICO SÃO FEITAS.

RESUMO

FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO DERIVADOS DE ÁCIDO LIPÓICO

As formulações farmacêuticas que contêm derivados de ácido lipóico são feitas.

DESCRIÇÃO

**FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO DERIVADOS DE ÁCIDO
LIPÓICO**

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

A presente invenção é dirigida a formulações farmacêuticas que contêm derivados de ácido lipóico ou seus sais, que matam selectivamente as células tumorais através da alteração do metabolismo da célula cancerosa e vias de transdução de sinal associada com o Efeito Warburg, bem como a métodos de tratamento de um sujeito com tais fármacos formulações.

Antecedentes da Técnica Relacionada

Todas as células de mamíferos necessitam de energia para viver e crescer. As células obtêm esta energia, metabolizando moléculas dos alimentos pelo metabolismo oxidativo. A grande maioria das células normais utiliza uma única via metabólica para metabolizar a sua comida. A primeira etapa nesta via metabólica é a degradação parcial das moléculas de glicose para piruvato, num processo conhecido como glicólise que produz duas unidades de ATP. A glicólise pode ocorrer mesmo em condições de hipoxia. O piruvato é ainda degradado na mitocôndria por um processo conhecido como o ciclo de ácido tricarboxílico (TCA) para produzir trinta e seis unidades de glucose por molécula de ATP, água e dióxido de carbono. O ciclo do TCA requer oxigénio. Durante os períodos de níveis de oxigénio reduzido, as células normais adaptam-se por uma variedade de mecanismos e retornar para o metabolismo normal, tal

como os níveis de oxigénio são restaurados. Uma ligação importante entre a glicólise e o ciclo de TCA é uma enzima conhecida como piruvato desidrogenase ("PDH"). PDH é parte de um grande complexo multi-subunidade (doravante denominada "PDC"). PDH, em conjunto com outras enzimas do complexo de PDC, que produz acetil-CoA produzido eficazmente funis piruvato-glicólise para o ciclo do TCA.

A maioria dos cancros exhibe profunda perturbação do metabolismo energético. Uma das mudanças fundamentais é a adoção do Efeito Warburg, onde a glicólise torna-se a principal fonte de ATP. Um défice de ATP se segue reduzida geração TCA ATP. Em outras palavras, as células cancerosas se comportam como se fossem hipóxico mesmo quando eles não são. Esta mudança no metabolismo da energia representa uma das correlações mais robustas e bem documentadas de transformação maligna e tem sido associado a outras alterações que resultam no crescimento de tumores e metástase. Devido aos reduzidos níveis de ATP disponíveis como resultado de glicólise largamente sendo desvinculados do ciclo do TCA, as células cancerosas aumentam a sua absorção de glucose e a sua conversão em piruvato numa tentativa de compensar o défice de energia. O excesso de piruvato e outros subprodutos metabólicos da bioquímica Warburg devem ser geridos. Um número destes metabolitos são conhecidos por serem citotóxicos, por exemplo, o acetaldeído. O PDC no cancro juntamente com outras enzimas relacionadas desempenha um papel importante na gestão e/ou desintoxicar o excesso de piruvato e metabolitos. Por exemplo, a união de duas moléculas de acetilo para formar o composto neutro acetoína. Esta geração de acetoína é catalisada por uma forma específica do tumor de PDC. Tem sido sugerido que o ácido lipóico actua como um co-factor com PDC e lipoamida utilizando enzimas relacionados em

desintoxicar estes metabolitos tóxicos de outra forma. Se o ácido lipóico é produzido por células saudáveis e cancerosas ou se é um nutriente essencial é debatida na literatura, e tanto pode ser o caso. Os genes requeridos para produzir ácido lipóico foram identificados em células de mamífero. Se bombas mitocondrial ou mecanismos de absorção estão presentes em células saudáveis ou de cancro, ou se eles diferem em diversos tecidos não é conhecido. Embora o ciclo do TCA ainda funciona em células de cancro, o ciclo do TCA célula tumoral é um ciclo variante ainda funções em células cancerígenas, o ciclo do TCA de células tumorais é uma variante de ciclo que depende de glutamina como fonte de energia primária. A inibição ou inactivação de tumor-PDC específico e enzimas relacionadas que desintoxicam dos metabolitos podem promover a apoptose ou necrose e morte celular.

Apesar do extenso trabalho que caracteriza as alterações altamente conservadas entre diversos tipos de tumor e o seu metabolismo, as alterações mantêm-se a ser exploradas com sucesso, como um alvo para a quimioterapia do cancro. Como o cancro continua a ser o assassino número dois dos americanos, há uma necessidade urgente de novas abordagens para a gestão da doença. Tem sido sugerido que o ácido lipóico, devido às suas propriedades potenciais redox pode ser útil no tratamento de diversas doenças envolvendo a função mitocondrial, tais como diabetes, doença de Alzheimer e cancro. Estes relatórios ensinam que a disponibilidade da mudança de redox SH para S-S ser mantida para ter o efeito desejado.

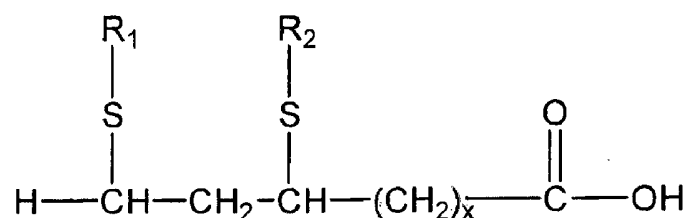
A Patente US N°s. 6,331,559 e 6,951,887 descrevem uma nova classe de agentes terapêuticos que tem como alvo e mata selectivamente células tumorais e certos outros tipos de

células doentes. Estas patentes descrevem também composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz de um derivado de ácido lipóico de acordo com o invento juntamente com um veículo farmacêuticamente aceitável. No entanto, estas patentes não fornecem nenhuma orientação específica no que diz respeito à selecção de veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados. Como os presentes inventores descobriram agora, a formulação farmacêutica dos derivados de ácido lipóico provou ser fundamental para alcançar a eficácia destes agentes.

O documento WO 00/24734 A1 divulga uma classe de agentes terapêuticos que têm como alvo atingir e matar selectivamente células tumorais e, mais especificamente, as composições que compreendem derivados de ácido lipóico veneno que o complexo piruvato desidrogenase em células tumorais.

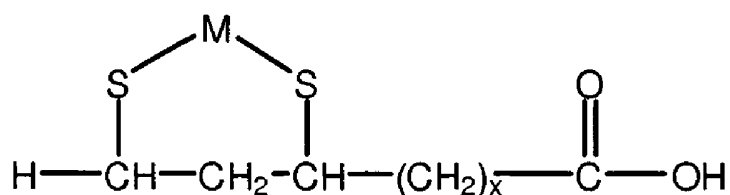
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É aqui descrita uma formulação farmacêutica compreendendo (a) pelo menos um derivado de ácido lipóico ou um seu sal e (b) de agente de emparelhamento de iões de pelo menos um e opcionalmente (c) um diluente farmacêuticamente aceitável. Além disso é aqui descrito um derivado de ácido lipóico de fórmula (I):



em que R_1 e R_2 são seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em acilo definido como $R_3C(O)-$, alquilo definido como C_nH_{2n+1} , alcenilo como definido C_mH_{2m-1} ,

alcinilo como definido C_mH_{2m-3} , arilo, heteroarilo, sulfureto de alquilo definido como $CH_3(CH_2)_n-S-$, imidoilo definido como $R_3C(=NH)-$, hemiacetal definido como $R_4CH(OH)-S-$, e hidrogénio, desde que pelo menos um de R_1 e R_2 não é hidrogénio; em que R_1 e R_2 como definidos acima podem ser não substituídos ou substituídos; em que R_3 é hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, ou heterociclilo, qualquer um dos quais pode ser substituído ou não substituído; em que R_4 é CCl_3 ou $COOH$; e em que x é 0-16, n é 0-10 e m é 2-10. Opcionalmente R_1 e R_2 são ambos um grupo benzilo, ou seja, ambos R_1 e R_2 são independentemente- $CH_2C_6H_5$. Alternativamente, o derivado de ácido lipóico possui a fórmula (II):



em que M é um quelato de metal, $-[C(R_1)(R_2)]_z-$ ou outro complexo de metal; em que R_1 e R_2 são independentemente seleccionados a partir de o grupo que consiste em acilo definido como $R_3C(O)-$, alquilo definido como C_nH_{2n+1} , alcenilo definido como C_mH_{2m-1} , alquinilo definido como C_mH_{2m-3} , arilo, sulfureto de alquilo definido como $CH_3(CH_2)_n-S-$, imidoilo definido como $R_3C(=NH)-$, hemiacetal definido como $R_4CH(OH)-S-$ e hidrogénio; em que R_1 e R_2 como definidos acima, podem ser não substituídos ou substituídos; em que R_3 é hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, ou heterociclilo, qualquer um dos quais pode ser substituído ou não substituído; em que R_4 é CCl_3 ou $COOH$; e em que x é 0-16, z é 0-5, n é 0-10 e m é 2-10.

Em um primeiro aspecto, a invenção é dirigida a uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1.

Outras formas de realização preferenciais da presente invenção incluem aquelas em que o derivado de ácido lipóico está presente numa quantidade terapeuticamente eficaz. Ainda mais formas de realização preferidas da presente invenção incluem aqueles em que o agente de emparelhamento de iões é seleccionado a partir do grupo consistindo de trietanolamina, polietilenoimina, monoetanolamina, dietanolamina, ácido mefanâmico, trometamina e suas combinações, e aqueles em que o agente de emparelhamento de iões e a pelo menos um derivado de ácido lipóico está presente em uma proporção compreendida entre cerca de 1000: 1 a cerca de 1: 1000. Outras formas de realização preferidas da presente invenção também incluem aqueles em que o diluente é seleccionado de entre o grupo que consiste de solução salina, uma solução de açúcar, um álcool, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida e suas combinações.

Num segundo aspecto, a presente invenção é dirigida para a formulação farmacêutica para utilização num método de tratamento de uma doença caracterizada por células de doenças que são sensíveis a derivados do ácido lipóico, compreendendo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma formulação farmacêutica compreendendo pelo menos um derivado de ácido lipóico ou um seu sal, pelo menos um agente de emparelhamento de iões, e, opcionalmente, um diluente farmacêuticamente aceitável. Num terceiro aspecto, a presente invenção é dirigida para a formulação farmacêutica para utilização num método de prevenção de uma doença caracterizada por células de doenças que são sensíveis a derivados do ácido lipóico,

compreendendo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma formulação farmacêutica compreendendo pelo menos um lipóico derivado de ácido, pelo menos um agente de emparelhamento de iões, e opcionalmente um diluente farmacêuticamente aceitável. Em formas de realização preferidas destes métodos, a doença é um cancro, tal como um carcinoma, sarcoma, mieloma múltiplo, linfoma, leucemia ou um tipo de cancro misto.

Ainda outro aspecto, o invento é dirigido a um par de iões de acordo com a reivindicação 17 que consiste de (a) pelo menos um derivado de ácido lipóico e (b) pelo menos um agente de emparelhamento de iões, lipoato mais preferencialmente bis-benzilo e trietanolamina, respectivamente.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

As Figs. 1A e 1B mostram o volume do tumor e peso corporal, respectivamente, em H-460 ratinhos portadores de tumor tratados com bis-benzilo lipoato em Tween80/etanol formulação farmacêutica.

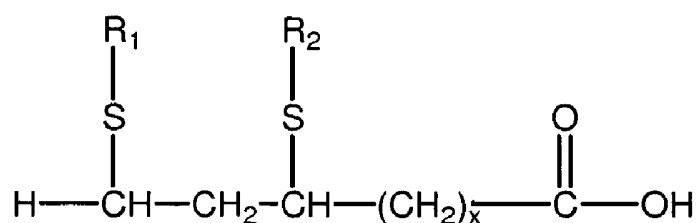
As Figs. 2A, 2B e 2C mostram o volume tumoral em H-460 ratinhos portadores de tumor tratados com bis-benzilo lipoato em um/formulação farmacêutica dextrose trietanolamina em três níveis de dosagem diferentes.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção é dirigida a formulações farmacêuticas de acordo com a reivindicação 1, que contém um derivado de ácido lipóico, que é eficaz para alvejar e matar células tumorais. Embora a formulação farmacêutica de muitos

agentes terapêuticos é bastante convencional, os presentes inventores descobriram que a formulação farmacêutica de derivados de ácido lipóico não é. Na verdade, a formulação farmacêutica particular em que um derivado do ácido lipóico é colocado pode muito bem ser o fator determinante entre a inatividade e atividade para a sua finalidade. Por conseguinte, numa primeira forma de realização, a presente invenção é dirigida a uma formulação farmacêutica compreendendo (a) um derivado de ácido lipóico e (b) pelo menos um agente de emparelhamento iônico e, opcionalmente, (c) um diluente farmacêuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 1.

Derivados de ácido lipóico aqui descritos incluem aqueles descritos em detalhes em cada Patentes US N°s 6,331,559 e 6,951,887 e aqueles descritos no pedido co-pendente No. Pedido Provisório dos Estados Unidos 60/912,598, apresentado em 18 de Abril de 2007 [Registo Legal No. 03459.000110.PV]. Derivados de ácido lipóico pode ser feita de acordo com procedimentos conhecidos tais como os apresentados nas patentes acima mencionadas. São aqui descritos derivados de ácido lipóico com a fórmula (I):



ou um seu sal;

em que R_1 e R_2 são seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em acilo definido como $R_3C(=O)$, alquilo definido como C_nH_{2n+1} , alcenilo como definido C_mH_{2m-1} , alcinilo como definido C_mH_{2m-3} , arilo, heteroarilo, sulfureto de alquilo como definido $CH_3(CH_2)_n-S-$, imidoilo

definido como $R_3C(=NH)-$, hemiacetal definido como $R_4CH(OH)-$ S-, e hidrogénio, desde que pelo menos um de R_1 e R_2 não é hidrogénio;

em que R_1 e R_2 como definidos acima, podem ser não substituídos ou substituídos;

em que R_3 é hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, ou heterociclilo, qualquer um dos quais pode ser substituído ou não substituído;

em que R_4 é CCl_3 ou $COOH$; e

em que x é 0-16, n é 0-10 e m é 2-10.

Tal como aqui utilizado, acilo refere-se a um $R_3C(O)-$, onde R_3 pode ser, sem limitação, hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, ou heterociclilo, qualquer um dos quais pode ser substituído ou não substituído. Em outras palavras, um dos grupos R_3 listadas está ligado à espinha dorsal de carbono com a fórmula (I) através de uma ligação tio-éster. Exemplos de grupos acilo incluem, acetilo, benzoilo e benzoilo, derivados de 4-fluorobenzoílo e 1-metil-pirrole-2-carboxilo. Os exemplos específicos de derivados do ácido lipóico, contendo um grupo acilo incluem lipoato bis-acetilo e de bis-benzoílo lipoato.

Tal como aqui usado, alquilo refere-se a um grupo C_nH_{2n+1} , em que n é 1-10, mais preferivelmente 1-6 e ainda mais preferencialmente 1-4, isto é, um grupo alquilo ligado à espinha dorsal de carbono com a fórmula (I) através de uma ligação tio-éter. Os grupos alquilo podem ser ou alifático (linear ou de cadeia ramificada) ou alicíclico; grupos alicíclicos pode ter adições ou substituições em qualquer um dos átomos de carbono para formar heterociclos. Pelo menos um heteroátomo tal como N, O ou S podem estar

presentes em um determinado grupo alquilo, isto é, na cadeia de carbono. Os grupos alquilo podem ser substituídos ou não substituídos em qualquer dos seus átomos de carbono. Um grupo específico alquilo é um grupo alquilo substituído com um grupo arilo ou heteroarilo, ou seja, em que R_1 ou R_2 é um grupo alquilarilo ou alquil-heteroarilo; o grupo arilo ou heteroarilo pode ser substituído ou não substituído. Exemplos de grupos alquilo incluem metilo, etilo, butilo, decanilo, ciclopropilo, metil-4-piridina, 2-metil-antraquinona, N-fenilacetamida, feniletilo, ácido 2-etanóico, 2-acetamido, 4- (2-acetamido-piridinil) metil, N-[(2-fluorofenil) metil] acetamida, N-[(6-metoxi-3-piridil) metil] acetamida, 5- (acetilamino) piridina-2-carboxamida, 5-(6,8-diaza-7-oxo-3-tiabicciclo [3.3.0] oct-2-il) -N- (2-carbonil aminometil-) pentanamida e 5-(6,8-diaza-7-oxo-3-tiabicciclo [3.3.0] oct-2-il) pentacarbonilo. Os exemplos específicos de derivados do ácido lipóico, contendo um grupo alquilo incluem 6, 8-bis carbamoil metilfolato e 6,8 metil-succinimido lipoato.

Tal como aqui usado, alcenilo refere-se a um grupo C_mH_{2m-1} , em que m é 2-10, ou seja, um grupo alcenilo ligado à espinha dorsal de carbono com a fórmula (I) através de uma ligação tio-éter. Os grupos alcenilo podem ser quer alifáticos (cadeia linear ou ramificada) ou alicíclico; grupos alicíclicos pode ter adições ou substituições em qualquer um dos átomos de carbono para formar heterociclos. Pelo menos um heteroátomo tal como N, O ou S podem estar presentes em um determinado grupo alcenilo, ou seja, na cadeia de carbono. Os grupos alcenilo podem ser substituídos ou não substituídos em qualquer dos seus átomos de carbono. Exemplos de grupos alcenilo incluem propenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, heptenilo e ciclopentenilo.

Tal como aqui utilizado, refere-se a um alcinilo C_mH_{2m-3} , em que m é 2-10, ou seja, um grupo alcinilo ligado ao esqueleto de carbono de fórmula (I) através de uma ligação tio-éter. Os grupos alcinilo podem ser quer alifáticos (cadeia linear ou ramificada) ou alicíclico; grupos alicíclicos pode ter adições ou substituições em qualquer um dos átomos de carbono para formar heterociclos. Pelo menos um heteroátomo tal como N, O ou S podem estar presentes em um determinado grupo alcinilo, ou seja, na cadeia de carbono. Os grupos alcinilo podem ser substituídos ou não substituídos em qualquer dos seus átomos de carbono. Exemplos de grupos alcinilo incluem acetilenilo, propinilo e octinilo.

Tal como aqui utilizado, arilo refere-se a um grupo aromático ou arilo ligado à espinha dorsal de carbono com a fórmula (I) através de uma ligação tio-éter. Arilo é, opcionalmente, um sistema de anel insaturado com 6-10 átomos de carbono. Arilo também inclui grupos arilo organometálicos, tais como ferroceno. Os grupos arilo podem ser substituídos ou não substituídos em qualquer dos seus átomos de carbono.

Exemplos de grupos arilo incluem benzilo ($-CH_2C_6H_5$), derivados de benzilo, como metilbenzilo e aminobenzilo, (1,2,3,4,5-pentafluorofenil) metilo, trifenilmetilo, ácido benzóico 4-metil, metil ferroceno, 2-naftilmetilo, 4, 4-bifenilmetilo, e estilbeno (ou 1 -((1E) -2-fenilvinil) -4-metil benzeno). Um exemplo específico de um derivado de ácido lipóico contendo um grupo arilo é o bis-benzil lipoato.

Tal como aqui usado, heteroarilo refere-se a um sistema de anel heterocíclico aromático (monocíclico ou biciclico), em

que as partes de heteroarilo são anéis de cinco ou seis membros contendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir do grupo constituído por S, N, e O; o grupo heteroarilo está ligado ao esqueleto de carbono da fórmula (I) através de uma ligação tio-éter. Os grupos heteroarilo podem ser substituídos ou não substituídos em qualquer dos seus átomos especialmente nos átomos de carbono. Exemplos de grupos heteroarilo incluem benzotiazole, quinolina, 7-cloro-quinolina, furano, tiofeno, indole, azaindole, oxazole, tiazole, isoxazole, isotiazole, imidazole, N-metilimidazole, piridina, pirimidina, pirazina, pirrole, N-metil-pirrole, pirazole, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazole, 1-metiltetrazole, benzoxazole, benzofurano, benzisoxazol, benzimidazol, N-metilbenzimidazole, azabenzimidazole, indazole, quinazolina e pirrolidinilo.

Tal como aqui utilizado, sulfureto de alquilo refere-se a um grupo $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{NS-}$, onde n é 0-9. Em outras palavras, é um grupo alquilo ligado à espinha dorsal de carbono com a fórmula (I) através de uma ligação dissulfureto. O grupo alquilo (ou seja, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$) podem ser substituído ou não em qualquer um dos seus átomos de carbono e apresentar as mesmas características como estabelecido acima no que diz respeito ao grupo alquilo $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$.

Tal como aqui utilizado, refere-se a um imidoilo $\text{R}_3\text{C(=NH)-}$ grupo, em que R_3 pode ser, sem limitação, hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, ou heterociclilo, qualquer um dos quais pode ser substituído ou não substituído. Em outras palavras, um dos grupos R_3 listadas está ligado à espinha dorsal de carbono com a fórmula (I) através de uma ligação tio-imida.

Tal como aqui utilizado, refere-se a um hemiacetal (OH)-S-grupo R_4CH , onde R_4 é um composto com substituintes fortemente atrator de electrões, tais como CF_3 , CCl_3 ou $COOH$.

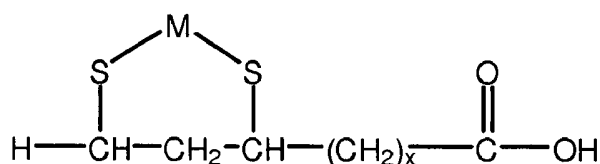
Qualquer um dos grupos acima descritos podem ser não substituídos ou substituídos. Exemplos de substituintes incluem, sem limitação, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, heteroarilo, acilo, alcóxicarbonilo, alcóxi, alcóxialquilo, alcóxialcóxi, ciano, halogéneo, hidróxi, nitro, oxo, trifluorometilo, trifluorometóxi, trifluoropropilo, amino, amido, alquilamino, dialquilamino, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, alquiltio, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ alquilo, $-SO_2N$ (alquilo) 2, $-CO_2H$, CO_2NH_2 , CO_2NH alquilo, e $-CO_2N$ (alquilo) 2. Além disso, qualquer quantidade de substituições podem ser feitas em qualquer dos grupos acima descritos; em outras palavras, é possível ter um mono-, di-, tri-, etc grupo R_1 ou R_2 , e os próprios substituintes podem também ser substituídos substituído. Além disso, qualquer dos grupos R_1 ou R_2 pode ser adequadamente geralmente substituído com qualquer de um hidrato de carbono, um lípido, um ácido nucleico, um aminoácido ou um polímero de qualquer um daqueles, ou um polímero sintético de cadeia simples ou ramificada (tendo uma moleculares peso variando de cerca de 350 a cerca de 40.000).

Para uma definição de R_1 e R_2 observado acima, o tio-éster ou tio-éter de ligação através da qual o R_1 e R_2 estão ligados à coluna vertebral pode ser oxidado para produzir os sulfóxidos ou sulfonas; em outras palavras, o S- na ligação poderia tornar-S (O) - ou $-S(O)_2$. Além disso, para

uma definição de R₁ e R₂ observado acima, o tio-éster ou a ligação tio-éter, através da qual

R₁ e R₂ estão ligados ao esqueleto pode ainda compreender dissulfuretos que podem ser oxidados a ácidos ou tiosulfinico tiosulfônico; em outras palavras, em vez de uma ligação -S- em, a ligação poderia ser -S(O)-S- ou -S(O)₂-S-.

Em alternativa, o derivado de ácido lipóico possui a fórmula (II):



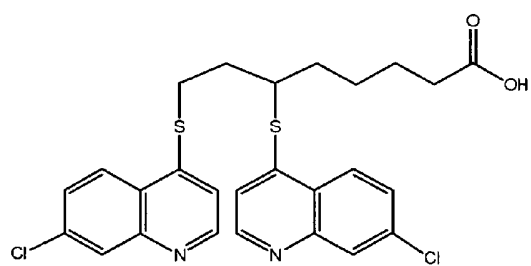
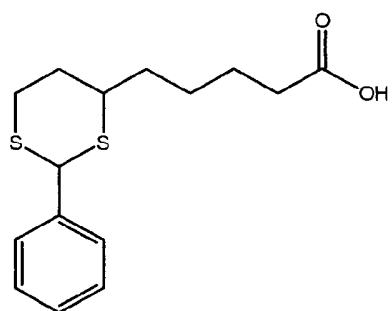
M é um quelato de metal, $-\text{[C(R}_1\text{)(R}_2\text{)]}_z$ ou outro complexo de metal. R₁ e R₂ são seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em acilo definido como R₃C(O)-, alquilo definido como C_nH_{2n+1}, alcenilo como definido C_mH_{2m-1}, alcinilo como definido C_mH_{2m-3}, arilo, heteroarilo, sulfureto de alquilo definido como CH₃(CH₂)_n-S-, imidoilo definido como R₃C(=NH)-, hemiacetal definido como R₄CH(OH)-S- e hidrogénio, em que R₁ e R₂ como definido acima pode ser não substituído ou substituído. R₃ é hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo, ou heterociclilo, qualquer um dos quais pode ser substituído ou não substituído; R₄ é CCl₃ ou COOH. Além disso, x é 0-16, z é preferencialmente 0-5, mais preferencialmente 0-3, n é 0-10 e m é 2-10. Adequado $-\text{[C(R}_1\text{)(R}_2\text{)]}_z$ incluem grupos -CH₂- -CH(CH₃), -C(CH₃)₂, -CH(C₆H₅) e -CH(piridina).

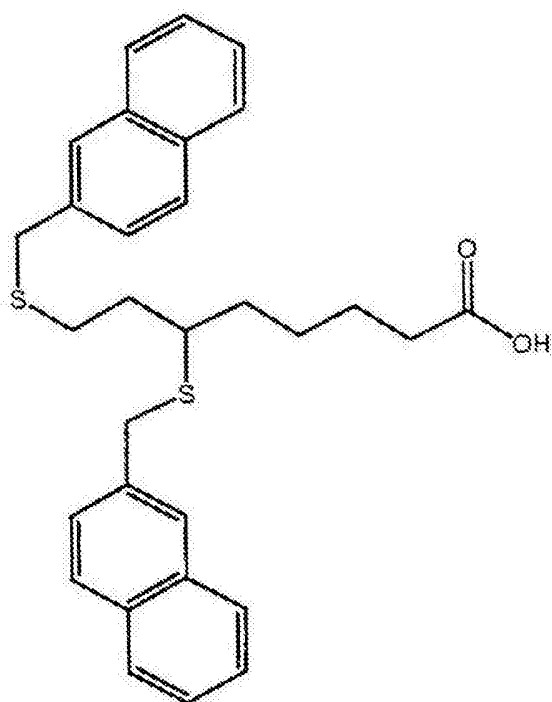
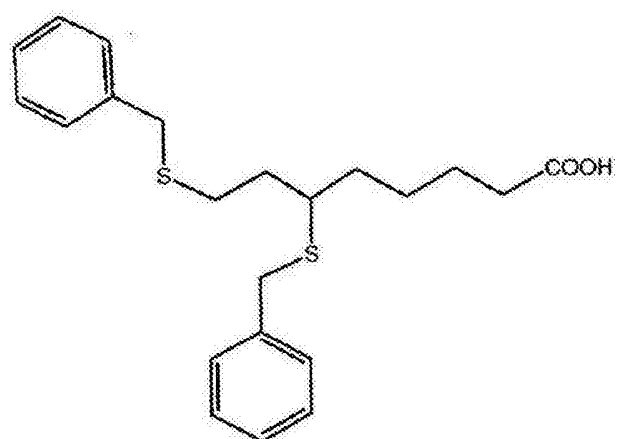
Um sal de metal ou de metal pode ser adicionado a um ou ambos os sulfidrilos através de uma ligação em que um sal de metal ou de metal forma uma ligação covalente ou

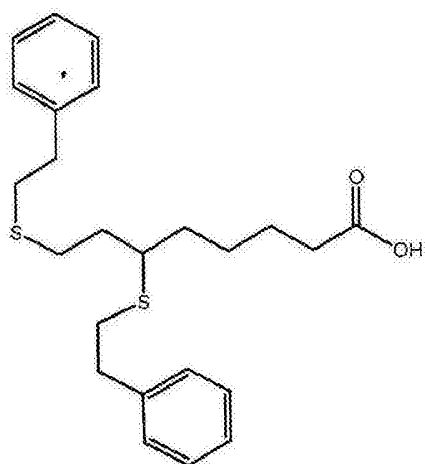
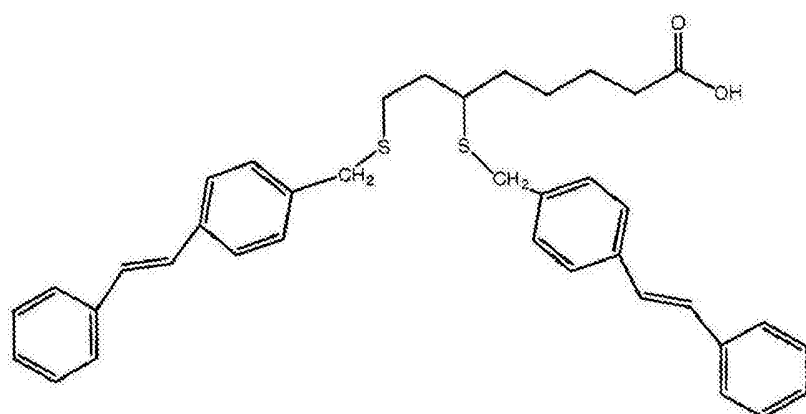
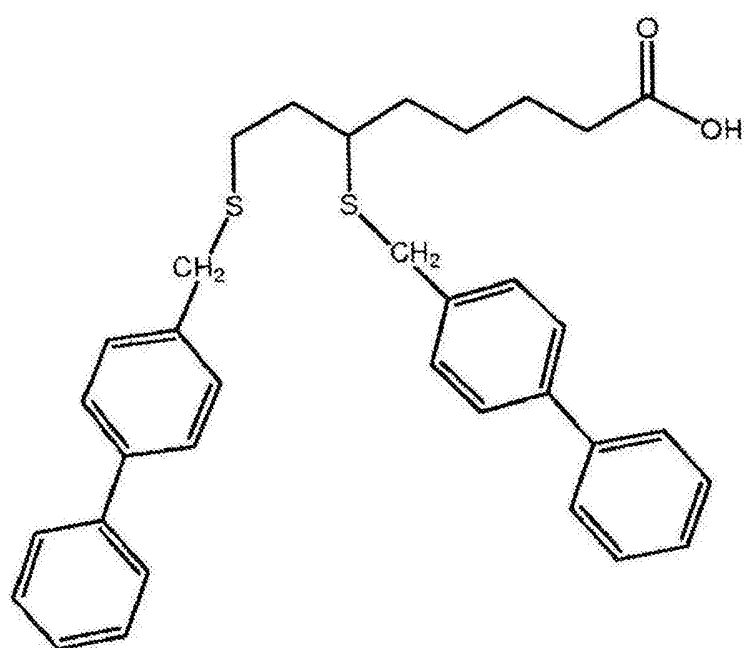
coordenação ou complexo quelado com o grupo tiol (s) da molécula de ácido lipóico. Tais metais incluem, platina, níquel, prata, ródio, cádmio, ouro, paládio ou cobalto. Os sais metálicos incluem, por exemplo, brometo de platina, cloreto de platina, platina iodeto, borato de níquel, boreto de níquel, brometo de níquel, cloreto de níquel, iodeto de níquel, fluoreto de níquel, bromato de prata, brometo de prata, cloreto de prata, fluoreto de prata, iodeto de prata, ródio cloreto, brometo de cádmio, cloreto de cádmio, fluoreto de cádmio, iodeto de cádmio, ouro brometo, cloreto de ouro, o ouro iodeto, brometo de cobalto, brometo de cobalto, cloreto de cobalto, fluoreto de cobalto, iodeto de cobalto, cloreto de paládio, iodeto de paládio, e brometo de paládio. Tais sais incluem vários estados de oxidação do metal, tais como, por exemplo, platina (II) e cloreto de platina (IV) cloreto. Em geral, a estrutura do complexo de metal-ácido lipóico aqui descrito é susceptível de ser $(\text{de metal})_m (\text{ácido lipóico})_n$ em que m e n são ambos uma ou em que m é um e n é dois.

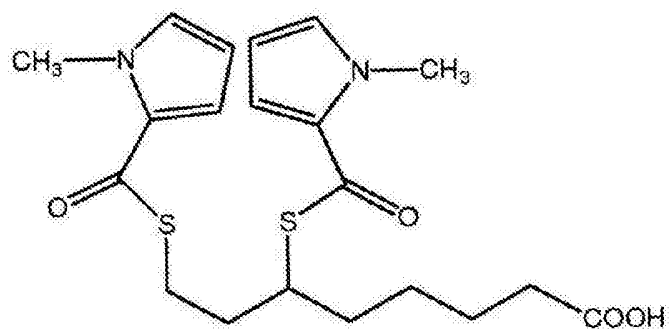
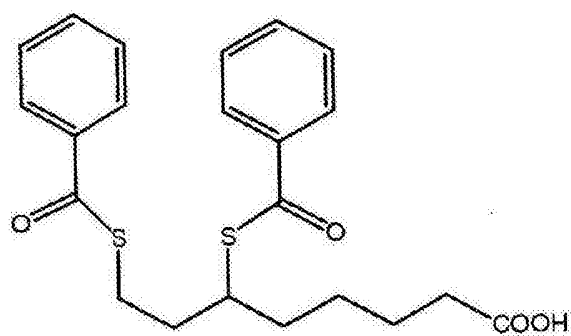
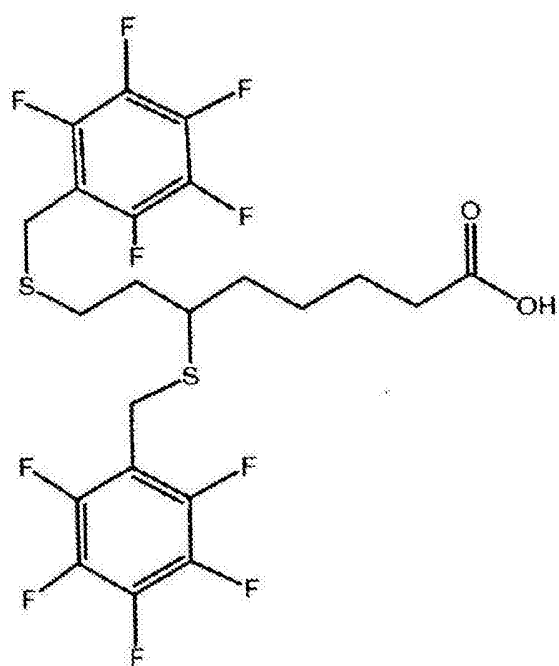
Independentemente do facto de o derivado de ácido lipóico é de fórmula (I) ou fórmula (II), que incluem derivados em que um ou ambos os tióis foram substituídos com uma molécula de um análogo de selénio, enxofre, ou nos quais um ou ambos dos tióis foram oxidados a sulfato ou grupos relacionados.

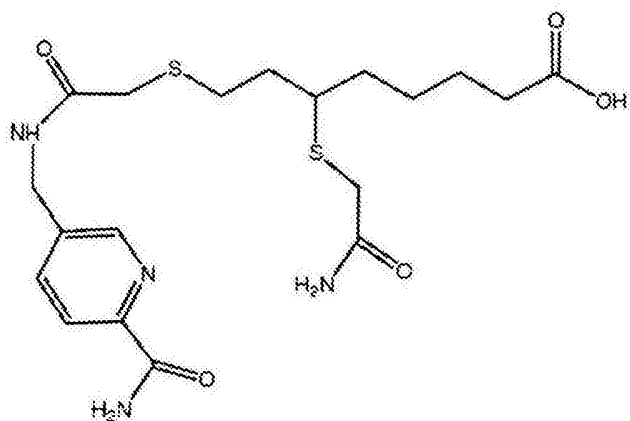
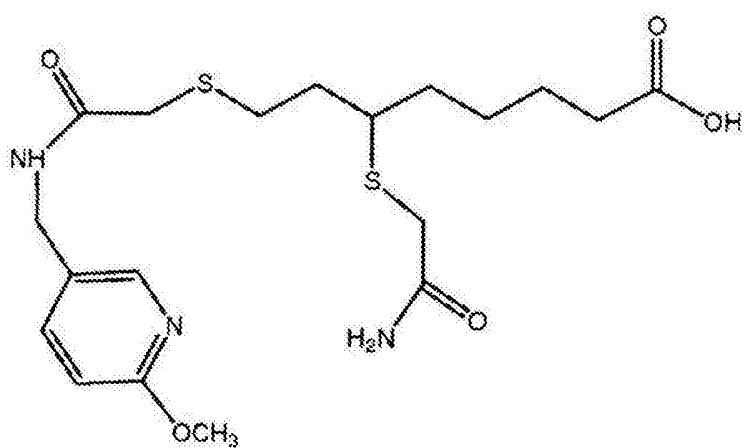
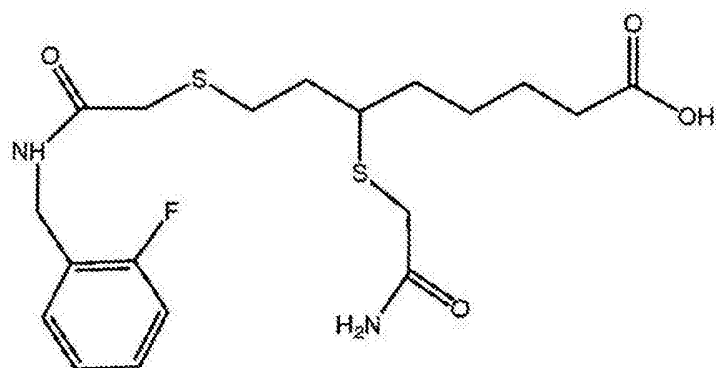
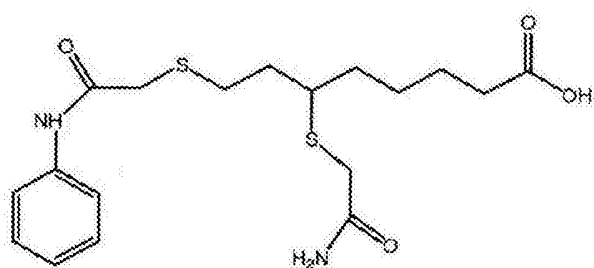
Opcionalmente, o derivado de ácido lipóico descrito é um seleccionado a partir do seguinte:

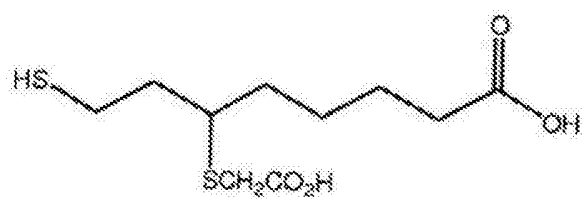
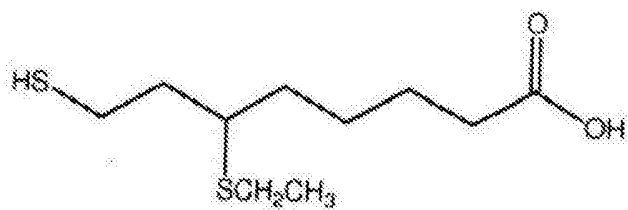
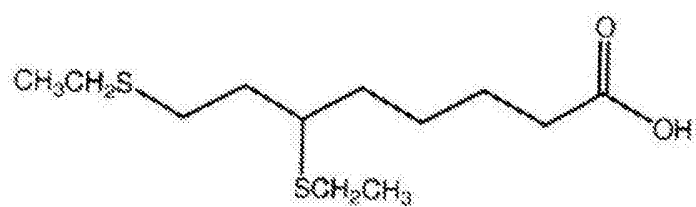
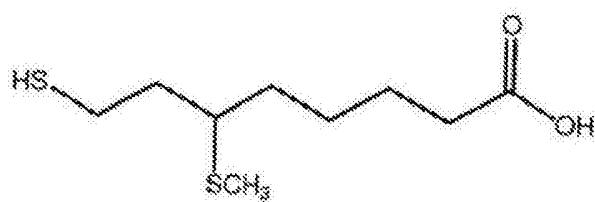
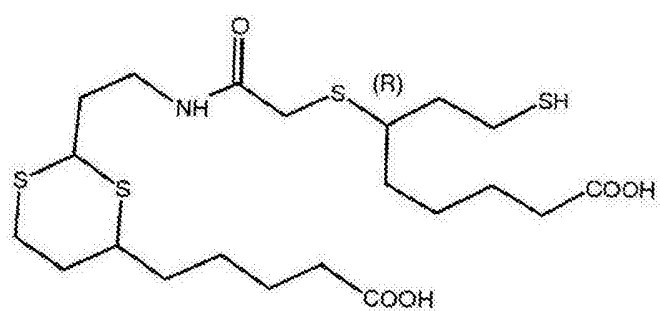


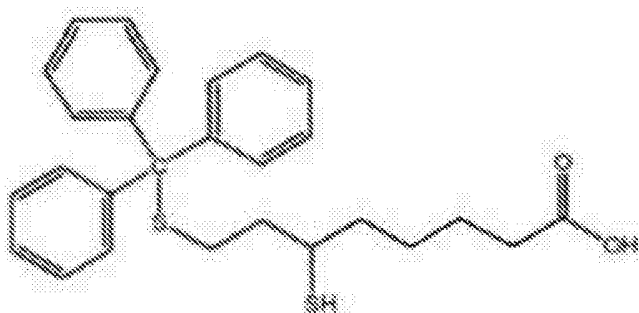
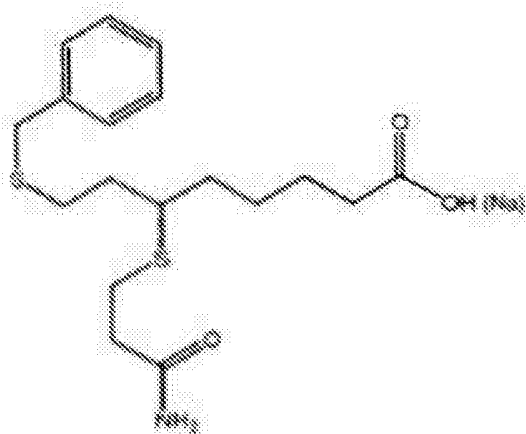
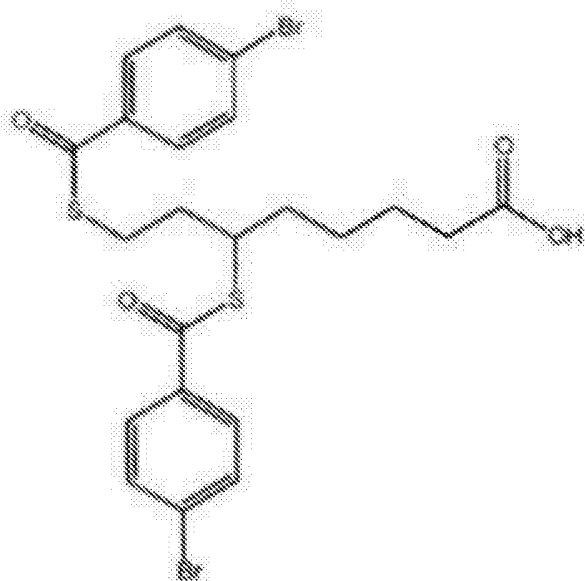


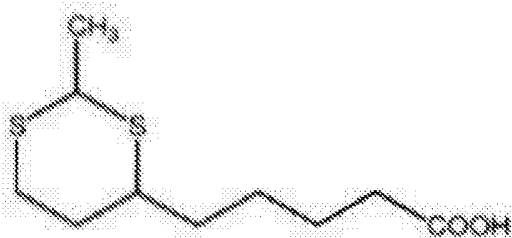
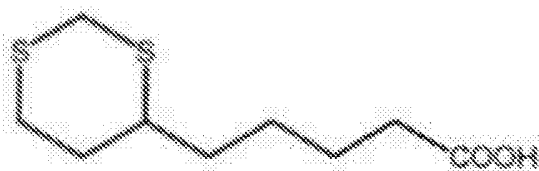
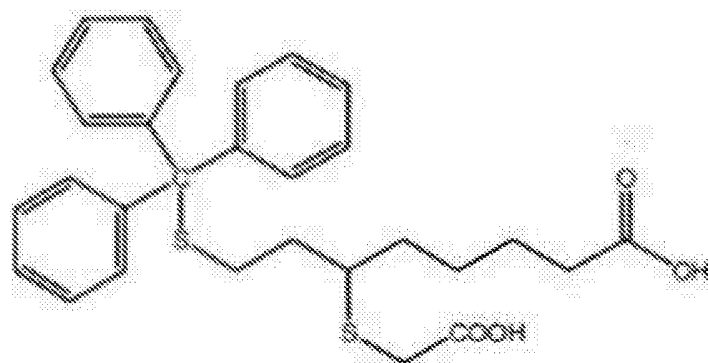
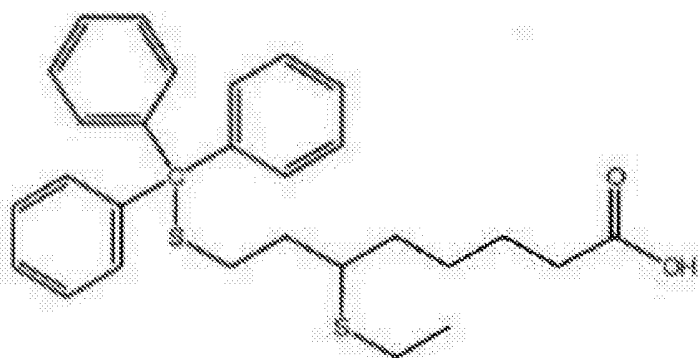
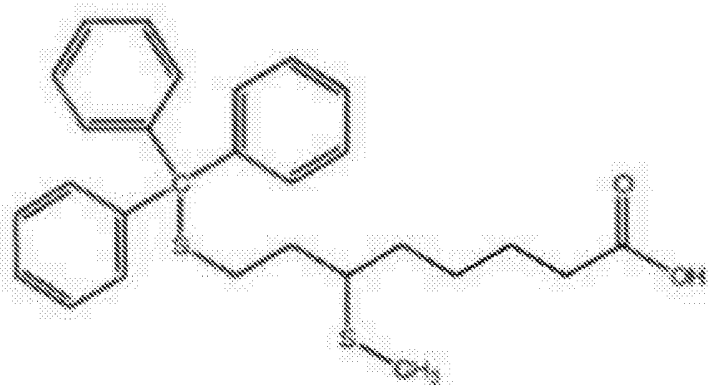


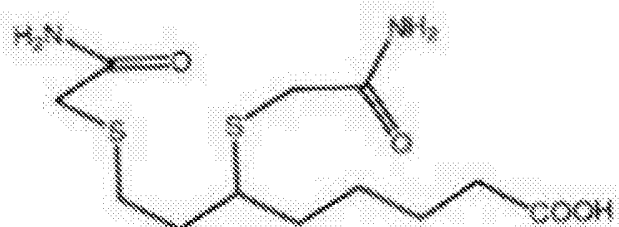
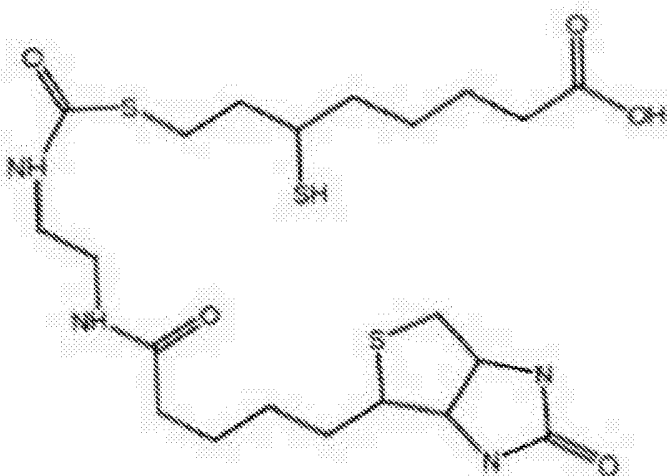
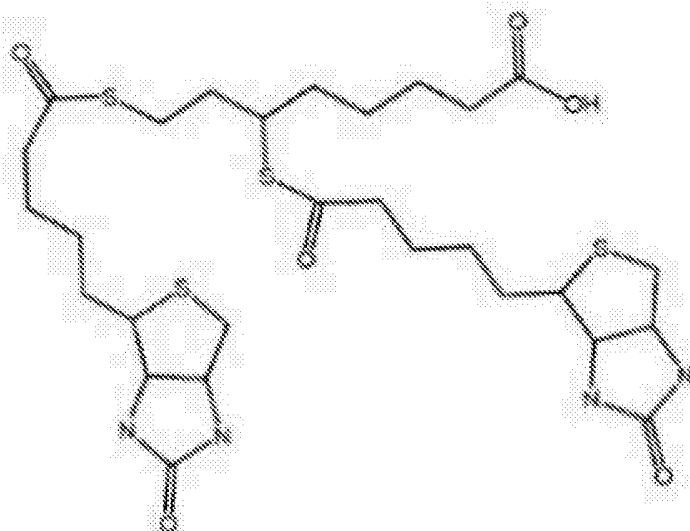
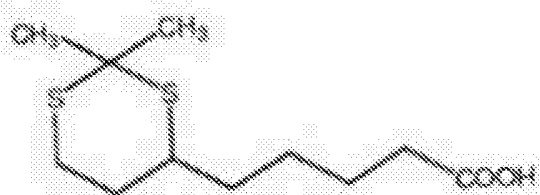


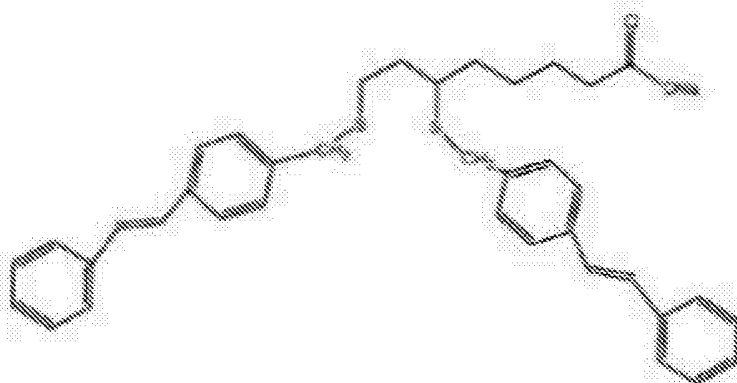
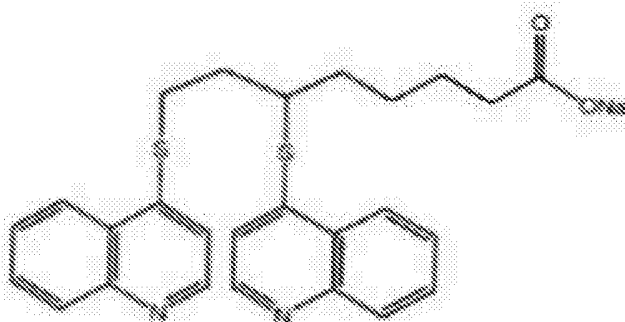
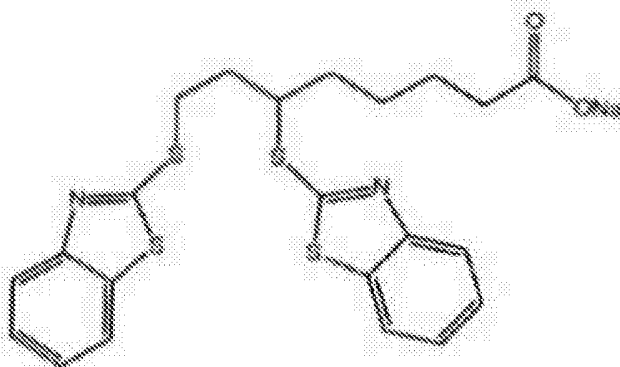
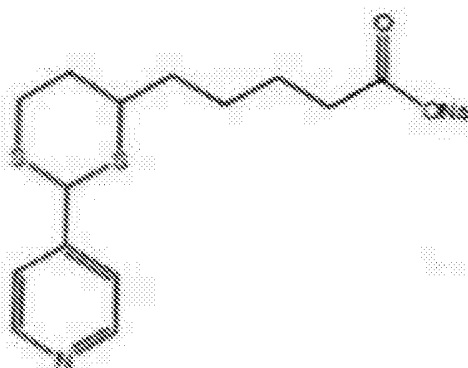


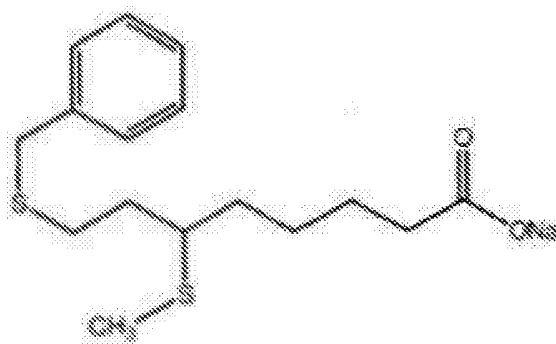
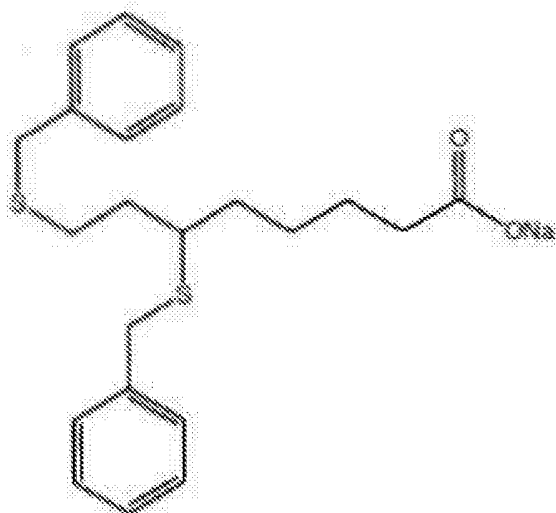
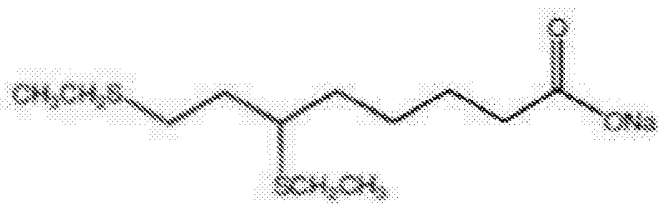


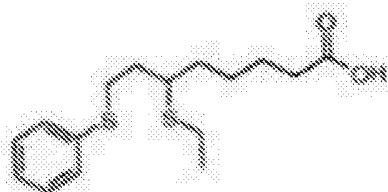
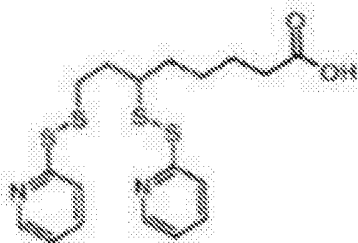
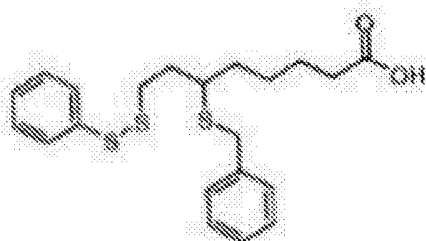
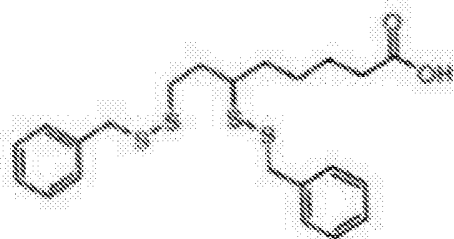
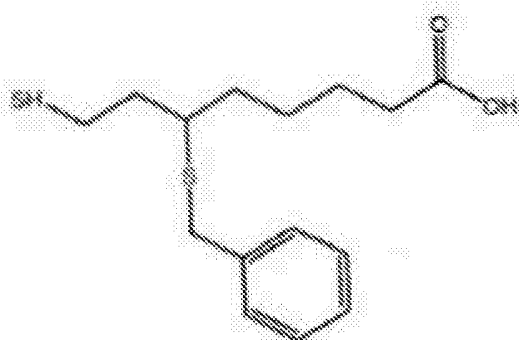


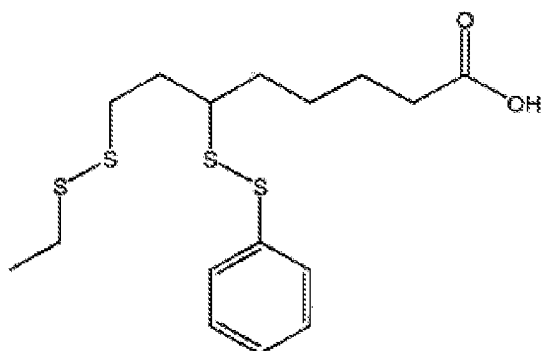
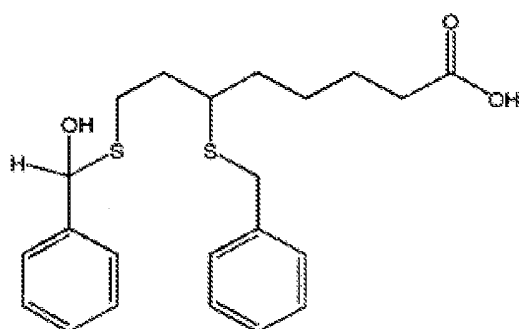
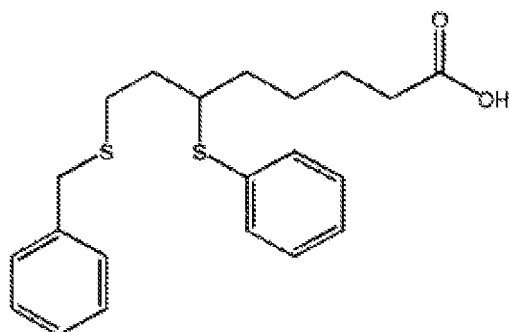












ou um seu sal (se já não estiver na forma de sal).

Quando o derivado de ácido lipóico, pelo menos, um é um sal, pode ser necessário realizar a permuta iónica, a fim de conseguir o emparelhamento de iões. No entanto, se um sal fraco é utilizado, um agente de emparelhamento de iões tais como trietanolamina pode deslocar o anião sem a necessidade de permuta iónica.

Tipicamente, o derivado de ácido lipóico reivindicado está presente numa formulação farmacêutica da presente invenção numa quantidade terapeuticamente eficaz. A formulação farmacêutica da presente invenção pode conter uma dose unitária ou de múltiplas doses do derivado de ácido lipóico. Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" pretende significar a quantidade de um derivado de ácido lipóico que, quando administrado a um sujeito com essa necessidade, é suficiente para efectuar o tratamento para (ou prevenir) condições de doença caracterizados por células de doenças que são sensíveis aos derivados de ácido lipóico. A quantidade de derivado de ácido lipóico dado que vai ser terapeuticamente eficaz vai variar dependendo de factores tais como o estado da doença e a sua gravidade, a identidade do sujeito em necessidade do mesmo, etc., cuja quantidade pode ser determinada de forma rotineira por aqueles de vulgar peritos na arte. É importante notar que a quantidade de derivado de ácido lipóico numa dose unitária deve ser suficiente para inibir ou matar células de tumor deixando as células normais substancialmente ileso. O derivado de ácido lipóico é de preferência presente numa formulação farmacêutica da presente invenção numa quantidade suficiente para proporcionar desde cerca de 0,001 mg/m² a cerca de 10 g/m², mais preferencialmente cerca de 0,01 mg/m² a cerca de 5 g/m², ainda mais preferencialmente de cerca de 0,25 mg/m² a cerca de 3 g/m², e mais preferivelmente de cerca de 20 mg/m² a cerca de 500 mg/m² do derivado de pelo menos um ácido lipóico por dose.

É importante notar que as formulações farmacêuticas da presente invenção inclui pelo menos um agente de emparelhamento de iões. Tal como aqui utilizado, "agente de emparelhamento de iões" refere-se a qualquer agente que é capaz de formar uma "ponte salina" ou um "par iónico" com

um determinado derivado de ácido lipóico. Tal como aqui utilizado, "ponte salina" ou "par iónico" refere-se não só um sal (forte ou fraca) formado entre um agente de emparelhamento de iões e um dado derivado de ácido lipóico, mas também para outras associações iónicas (forte ou fraca) que fazem não aumentar para o nível de formação de sal real entre um agente de emparelhamento de iões e um dado derivado de ácido lipóico. Sem estar limitado pela teoria, acredita-se que um agente de emparelhamento de iões tais como trietanolamina forma uma ponte de sal, isto é, forma um sal in situ, com um derivado de ácido lipóico tal como lipoato bis-benzilo, o qual, em seguida, permite que o ácido lipóico para derivative alcançar o seu efeito de morte celular in vivo.

Os agentes de emparelhamento iónico particularmente adequados para utilização no presente invento incluem aminas terciárias, tais como a trietanolamina e polietilenoimina, outras aminas tais como dietanolamina, monoetanolamina, ácido mefenâmico e trometamina, e suas combinações. Um agente de emparelhamento iónico preferido é a trietanolamina. Agentes de emparelhamento de iões adicionais adequadas para utilização na presente invenção são dietilamina, etilenodiamina, trometamina.

O agente de emparelhamento de iões pode ser hidrofílico ou hidrofóbico (tal como a trietanolamina acilado). Tipicamente, o agente de emparelhamento de iões está presente numa quantidade suficiente para se conseguir a solubilidade substancial do derivado de ácido lipóico em pelo menos um solvente adequado para administração intravenosa, que é mais preferivelmente um meio aquoso. De preferência, o agente de emparelhamento de iões e derivado de ácido lipóico estão presentes numa razão molar variando

desde cerca de 1000: 1 a cerca de 1: 1.000, mais preferencialmente entre cerca de 500: 1 a cerca de 1: 500, ainda mais preferencialmente desde cerca de 50: 1 a cerca de 1:50, ainda mais preferivelmente mais de cerca de 20: 1 a cerca de 1:20, e mais preferencialmente de cerca de 1: 1.

As formulações farmacêuticas da presente invenção incluem, opcionalmente, diluente (c) um veículo farmacêuticamente aceitável. Em particular, quando uma formulação farmacêutica adequada para, por exemplo, a administração intravenosa é desejada, um diluente adequado seria empregue. Qualquer solvente aprótico polar ou aquoso convencional é adequado para utilização na presente invenção. Os diluentes farmacêuticamente aceitáveis adequados incluem, sem limitação, uma solução salina, uma solução de açúcar, álcoois, tais como álcool etílico, metanol e álcool isopropílico, solventes apróticos polares tais como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) e dimetilacetamida (DMA), e suas combinações. Um diluente farmacêuticamente aceitável preferido é uma solução de dextrose, mais preferencialmente uma solução de dextrose contendo desde cerca de 2,5% a cerca de 10%, mais preferivelmente cerca de 5%, em peso de dextrose. O diluente farmacêuticamente aceitável é tipicamente utilizado numa quantidade de geração não hemólises; um vulgar perito na arte pode facilmente determinar uma quantidade de diluente adequado para uso numa formulação farmacêutica de acordo com a presente invenção.

Numa forma de realização altamente preferida da presente invenção, a formulação farmacêutica compreende bis-benzilo lipoato, trietanolamina e uma solução de dextrose contendo cerca de 5% de dextrose, em peso.

As formulações farmacêuticas da presente invenção podem incluir opcionalmente pelo menos um outro aditivo farmaceuticamente aceitável. Os aditivos adequados incluem, sem limitação, solventes, diluentes, agentes tensioactivos, solubilizadores, conservantes, tampões e combinações dos mesmos, bem como quaisquer outros aditivos particularmente adequados para utilização em formas de administração parentérica. É bem dentro da perícia de um vulgar perito na arte para determinar quantidades adequadas destes outros aditivos farmaceuticamente aceitáveis. Os solventes particularmente adequados para utilização aqui incluem o álcool benzílico, dimetilamina, álcool isopropílico e suas combinações; um vulgar perito na arte reconhecerá facilmente que pode ser desejável dissolver primeiro o derivado de ácido lipóico, pelo menos, um em um solvente adequado e em seguida diluir a solução em um agente de emparelhamento de iões e, finalmente, para diluir com um diluente.

As formulações farmacêuticas da presente invenção podem ser preparados de acordo com técnicas de formulação convencionais. Por exemplo, uma solução-mãe do derivado de ácido lipóico e o agente de emparelhamento de iões pode ser preparado de acordo com técnicas convencionais e em seguida diluídas consoante desejado por um diluente farmaceuticamente aceitável.

A formulação farmacêutica da presente invenção são preparações líquidas, tais como parentérica estéril solução. As formulações farmacêuticas da presente invenção podem estar contidos em qualquer recipiente adequado, tal como um frasco ou ampola e são adequadas para administração através de uma de várias vias, incluindo, sem limitação, injeção intravenosa, intramuscular, subcutânea,

intradérmica, intraperitoneal, intratorácica, intrapleural, intra-uterino ou intratumoral.

Uma segunda forma de realização da invenção é dirigida para a formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 para utilização num método de tratamento de uma doença caracterizada por células de doenças que são sensíveis a derivados do ácido lipóico, compreendendo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma formulação farmacêutica de acordo com a primeira forma de realização da invenção. Uma terceira forma de realização da invenção é dirigida para a formulação farmacêutica reivindicada para utilização num método de prevenção de uma doença caracterizada por células de doenças que são sensíveis a derivados do ácido lipóico, compreendendo a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma formulação farmacêutica de acordo com a primeira forma de realização o invento.

De acordo com as segunda e terceira formas de realização, as formulações farmacêuticas do derivado de ácido lipóico pode ser usado para prevenir ou inibir doenças que envolvem a actividade celular alterada ou distinta PDC, ou seja, doenças caracterizadas por células de doenças que são sensíveis a derivados de ácido lipóico. Células com apropriadamente alterados ou perturbado metabolismo energético, ou seja, a atividade PDC alteradas, são particularmente visados e morto, enquanto os tecidos saudáveis circundantes continuem ileso pelo derivado de ácido lipóico. O perito na arte pode facilmente identificar as doenças tendo alterado actividade de PDC. Alternativamente, o perito na arte pode facilmente rastrear a doença de interesse para a sensibilidade aos derivados de ácido lipóico.

Em formas de realização preferidas dos métodos da presente invenção, a doença tratada ou prevenida inclui cancro, tal como carcinoma, sarcoma, mieloma múltiplo, linfoma, leucemia e tipos mistos dos mesmos. As formulações farmacêuticas da presente invenção são eficazes contra ambos os cancros primários e metastáticos e eficaz contra cancros do, sem limitação, pulmão, fígado, útero, cérvix, bexiga, renal, cólon, mama, próstata, ovário, pâncreas e em outras formas de realização, as formulações farmacêuticas da presente invenção podem ser utilizados no tratamento de doenças associadas com o metabolismo modificado de energia, tais como a doença De Alzheimer, doenças hiperproliferativas tais como psoríase e outras doenças, tais como a neuropatia diabética.

Para aplicações terapêuticas, uma formulação farmacêutica de acordo com a primeira forma de realização da invenção é administrado directamente a um paciente, tipicamente numa forma de dose unitária. Nos métodos da presente invenção, a formulação farmacêutica compreendendo o derivado de ácido lipóico pode ser administrado através de uma de várias vias, incluindo, sem limitação, injeção intravenosa, intramuscular, subcutânea, intradérmica, intraperitoneal, intratorácica, intrapleural, intra-uterino ou intratumoral. Os peritos na arte irão reconhecer que o modo de administração do derivado de ácido lipóico depende do tipo de cancro ou sintoma a ser tratado. Por exemplo, um modo preferido para administrar o ácido lipóico para o tratamento de leucemia que envolvem a administração intravenosa. Da mesma forma, aqueles peritos na arte também reconhecerão que nomeadamente aditivos farmacêuticamente aceitáveis pode variar a partir de formulações farmacêuticas adequadas para administração a um modo de

formulações farmacêuticas adequadas para outro modo de administração - a constante em todas as formulações farmacêuticas, independentemente do modo de administração pretendida, no entanto, é a presença de um par iónico formado entre o pelo menos um derivado de ácido lipóico e o agente de emparelhamento de iões.

Ao adaptar os tratamentos aqui descritos, as formulações farmacêuticas da presente invenção podem também ser usados em métodos para o tratamento que não o cancro, em que as células causadoras de doenças metabólicas apresentam padrões alterados doenças. Por exemplo, patogénicos eucarióticos de seres humanos e outros animais são geralmente muito mais difíceis de tratar do que os peptógenos bacterianos porque as células eucarióticas são muito mais semelhantes às células de animais são células bacterianas. Tais agentes patogénicos incluem protozoários eucarióticos, tais como os que causam a malária, bem como de fungos e patogénese de algas. Por causa da falta notável de toxicidade dos derivados de ácido lipóico utilizados na presente invenção para as células humanas e animais normais e porque muita patogénese eucarióticos são susceptíveis de passar através de fases do ciclo de vida em que as tornam PDCs sensível a derivados do ácido lipóico, a formulação farmacêutica da presente invenção pode ser utilizada para matar PDCs bacterianas.

Ainda uma outra forma de realização da presente invenção é dirigida a um par de iões de acordo com a reivindicação 17, seja um verdadeiro sal ou alguma outra associação iónica menor, que consiste de (a) um derivado de ácido lipóico e (b) um agente de emparelhamento de iões. Numa forma de realização altamente preferida, o par iónico consiste de lipoato e trietanolamina benzil-bis. A presente invenção

inclui todos os pares de iões, quer in situ ou como formado isolado por um método convencional. Todos os detalhes referentes a valores de (a) e (b), e possíveis materiais adequados para utilização são os mesmos como os apresentados anteriormente no que diz respeito à primeira forma de realização.

Formas de realização específicas da invenção serão agora ser demonstrada por referência aos exemplos seguintes.

EXEMPLO 1

Lipoato de bis-benzilo foi fornecido sob uma forma concentrada a uma concentração de 50 mg/mL dissolvido em 1M de trietanolamina (TEA). A estabilidade do produto droga foi avaliada por observação visual e por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), análise, realizados no início e no final do estudo. A aparência física não se alterou e a pureza encontrada foi de ser > 99% pura, tanto no início e no final do estudo. A solução concentrada lipoato bis-benzilo foi diluída para uma concentração adequada, com dextrose a 5% (D5W) para formular a 0,1, 1 e 10 mg/kg, as doses de bis-benzilo lipoato.

EXEMPLO COMPARATIVO 1

Lipoato de bis-benzilo foi dissolvido a uma concentração de 40 mg/ml numa mistura convencional de Tween 80 e etanol (1:1 em relação de volume). A solução concentrada lipoato bis-benzilo foi diluída para uma concentração adequada, com solução salina.

TESTES

Um estudo para avaliar os efeitos de doses e esquema de administração sobre a actividade anti-tumoral de bis- bis-benzilo lipoato foi realizada. Mais especificamente, as formulações farmacêuticas de lipoato de bis-benzilo do Exemplo comparativo 1, isto é, lipoato bis-benzilo dissolvido em 1: 1 de Tween 80: etanol e diluiu-se com solução salina, foram testados em ratinhos com a Human H-460 não pequenas células do pulmão Carcinoma do pulmão (NSCLC) xenotransplante. As formulações farmacêuticas foram administradas por via intraperitoneal (IP), dado 1x ou 3x por semana. A administração de lipoato benzil-bis começou quando o tamanho médio do tumor dos ratinhos foi de ~300 mm³. Foram originalmente oito grupos de tratamento, com sete ratinhos de cada grupo, investigando três doses (0,1, 1 e 10 mg/kg) e dois programas de dosagem, tal como mostrado na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Grupos de Tratamento Originais.

Grupo Tratamento	Dose de lipoato bis-benzilo	Posologia	# de ratinhos
1	0 (veículo*)	1 x semana	7
2	0 (veículo*)	3 x semana	7
3	0,1	1 x semana	7
4	0,1	3 x semana	7
5	1	1 x semana	7
6	1	3 x semana	7
7	10	1 x semana	7
8	10	3 x semana	7
* - veículo refere-se a uma mistura Tween 80/etanol/salina			

Os resultados (como mostrado nas Figuras 1A e 1B) mostrou que lipoato bis-benzilo não induziu quaisquer efeitos anti tumor, quando comparado com tratamento com veículo.

Em seguida, o protocolo foi revisto por subdividindo cada grupo de tratamento em dois subgrupos, como mostrado na Tabela 2 abaixo. Especificamente, os dois subgrupos de cada grupo de tratamento foram tratados com a mesma dose de benzil-bis lipoato como no protocolo original; no entanto, um dos dois subgrupos foi tratado com uma formulação farmacêutica de lipoato de bis-benzilo de acordo com o Exemplo Comparativo 1, isto é, bis-benzilo lipoato dissolvido em 1: 1 de Tween 80: etanol e diluiu-se com solução salina, e a outra foi tratada subgrupo com uma formulação farmacêutica de lipoato de bis-benzilo de acordo com o Exemplo 1, isto é, dissolvido em TEA e diluída com D5W.

Tabela 2. Grupos de Tratamento Revistos.

Grupo		Lipoato de Bis-benzilo (mg/kg)	Posologia	Veículo	# ratinhos
1 & 2	A	0,1	1 x semana	TEA	4
	B	1	1 x semana	TEA	3
	A	10	1 x semana	TEA	4
	B	10	1 x semana	TEA	3
3	A	0,1	1 x semana	Tween 80:Ethanol	4
	B	0,1	1 x semana	TEA	3
4	A	0,1	3 x semana	Tween 80:Ethanol	4
	B	0,1	3 x semana	TEA	3

5	A	1	1 x semana	Tween 80:Ethanol	3
	B	1	1 x semana	TEA	4
6	A	1	3 x semana	Tween 80:Ethanol	3
	B	1	3 x semana	TEA	4
7	A	10	1 x semana	Tween 80:Ethanol	4
	B	10	1 x semana	TEA	3
8	A	10	3 x semana	Tween 80:Ethanol	4
	B	10	3 x semana	TEA	3

Os resultados mostraram que a H-460 tumores em ratinhos tratados com 0,1-10 mg/kg de lipoato de bis-benzilo em formulações farmacêuticas feitas de acordo com o Exemplo 1 podem ser semelhantes entre si, mas pode ser menor do que nos ratinhos tratados com 10 mg/kg de lipoato de bis-benzilo de uma formulação farmacêutica preparada de acordo com o Exemplo Comparativo 1.

Em seguida, novamente, o protocolo foi revisto para alterar a formulação farmacêutica testada para a eficácia anti-tumor exclusivamente para formulações farmacêuticas produzidas de acordo com o Exemplo 1, isto é, dissolvido em TEA e diluído com D5W. Havia dez grupos de tratamento, com 8 ratos em cada grupo, investigando três doses (0,1, 1 e 10 mg/kg) e três esquemas de dosagem, tal como mostrado na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3. Segundos Grupos de Tratamentos Revistos.

Grupo	Dose de	Posologia	# de ratinhos
-------	---------	-----------	---------------

Tratamento	lipoato bis-benzilo (mg/kg)		
1	0 (veículo*)	5 x semana	8
2	0,1	1 x semana	8
3	0,1	3 x semana	8
4	0,1	5 x semana	8
5	1	1 x semana	8
6	1	3 x semana	8
7	1	5 x semana	8
8	10	1 x semana	8
9	10	3 x semana	8
10	10	5 x semana	8
* - veículo refere-se apenas a D5W			

Os resultados (como mostrado nas Figuras 2A-2C) mostraram que a bis-benzilo lipoato em formulações farmacêuticas preparadas de acordo com o Exemplo 1 (TEA/D5W) a 0,1, 1 e 10 mg/kg, dado 1x, 3x ou 5x semanal induzido um certo grau de inibição do crescimento do tumor semelhante e significativa, em comparação com os resultados obtidos quando as formulações farmacêuticas preparadas de acordo com o Exemplo Comparativo 1 (Tween 80/etanol/solução salina) foram testadas de forma semelhante.

REIVINDICAÇÕES

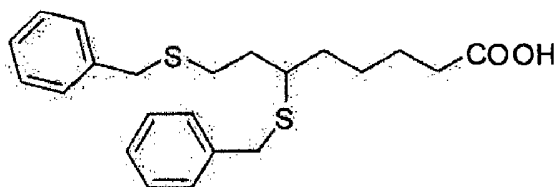
1. Uma formulação farmacêutica compreendendo:

- (a) pelo menos um derivado de ácido lipóico de fórmula (I);
- (b) pelo menos um agente de emparelhamento de iões que é:

- (i) trietanolamina, polietilenoimina, dietanolamina, monoetanolamina, ácido mefenâmico, trometamina ou as suas combinações;
- (ii) lisina, dietilamina, ou etilenodiamina; ou
- (iii) uma amina terciária; e

(C) um diluente farmacêuticamente aceitável;

em que o derivado de ácido lipóico e o agente de emparelhamento de iões de formar um par iónico, e a fórmula (I) é representado por:



2. A formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o derivado de ácido lipóico, pelo menos, um está presente numa quantidade terapeuticamente eficaz.

3. A formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o derivado de ácido lipóico, pelo menos, um está presente numa quantidade para proporcionar desde cerca de 0,001 mg/m² a cerca de 10 g/m² pelo menos um derivado de ácido lipóico.

4. A formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de emparelhamento de iões de pelo menos um é seleccionado a partir do grupo consistindo de trietanolamina, polietilenoimina, dietanolamina, monoetanolamina, ácido mefenâmico, trometamina e suas combinações.

5. A formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de emparelhamento de pelo menos um ião é trietanolamina.

6. A formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o pelo menos um agente de emparelhamento de iões e o derivado de ácido lipóico, pelo menos, um está presente em uma proporção compreendida entre cerca de 1000: 1 a cerca de 1: 1000.

7. A formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o diluente é seleccionado de entre o grupo que consiste de solução salina, uma solução de açúcar, um álcool, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida e suas combinações.

8. A formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o diluente é uma solução de dextrose.

9. A formulação farmacêutica da reivindicação 8, em que a solução de dextrose contém uma quantidade de dextrose variando de cerca de 2,5% a cerca de 10% em peso.

10. A formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o par de iões é um sal.

11. A formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o pelo menos um agente de emparelhamento de iões é a trietanolamina e o diluente é uma solução de dextrose contendo cerca de 5% de dextrose, em peso.

12. A formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de emparelhamento de pelo menos um ião é dietanolamina.

13. A formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de emparelhamento de pelo menos um ião é monoetanolamina.

14. A formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o pelo menos um agente de emparelhamento de iões é a dietilamina.

15. A formulação farmacêutica de qualquer uma das reivindicações anteriores para utilização no tratamento ou prevenção do cancro.

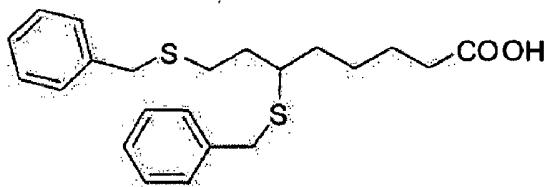
16. A formulação farmacêutica da reivindicação 15, em que o cancro é seleccionado a partir do grupo que consiste de carcinoma, sarcoma, mieloma múltiplo, linfoma, leucemia e tipos mistos dos mesmos.

17. Um par de iões que consiste em:

(a) derivado de pelo menos um ácido lipóico de fórmula (I); e

(b) pelo menos um agente de emparelhamento de um ião seleccionado de entre o grupo consistindo de trietanolamina, polietilenoimina, dietanolamina,

monoetanolamina, ácido mefenâmico, trometamina e suas combinações; em que a fórmula (I) é representada por:



18. O par de iões de acordo com a reivindicação 17, em que o pelo menos um agente de emparelhamento de iões e o derivado de ácido lipóico, pelo menos, um está presente em uma proporção compreendida entre cerca de 1000: 1 a cerca de 1 1: 1000.

19. O par de iões de acordo com a reivindicação 17, em que o par de iões é um sal.

20. O par de iões de acordo com a reivindicação 18, em que o agente de emparelhamento de pelo menos um ião é trietanolamina.

21. O par de iões de acordo com a reivindicação 17, em que o agente de emparelhamento de pelo menos um ião é dietanolamina.

22. O par de iões de acordo com a reivindicação 17, em que o agente de emparelhamento de pelo menos um ião é monoetanolamina.

23. A formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de emparelhamento de pelo menos um ião é etilenodiamina.

Peso de Corpo e Volume de Tumor em Ratinhos com Tumor Tratados com IP bYLA ou Veículo

- bYLA (0) mg/kg, 1x semana, n=7
- △ bYLA (1) mg/kg, 1x semana, n=7
- bYLA (10) mg/kg, 1x semana, n=7
- ◇ Veículo (1x semana, n=7)
- ▽ bYLA (0) mg/kg, 3x semana, n=7
- bYLA (1) mg/kg, 3x semana, n=7
- bYLA (10) mg/kg, 3x semana, n=7
- ◇ Veículo (3x semana, n=7)

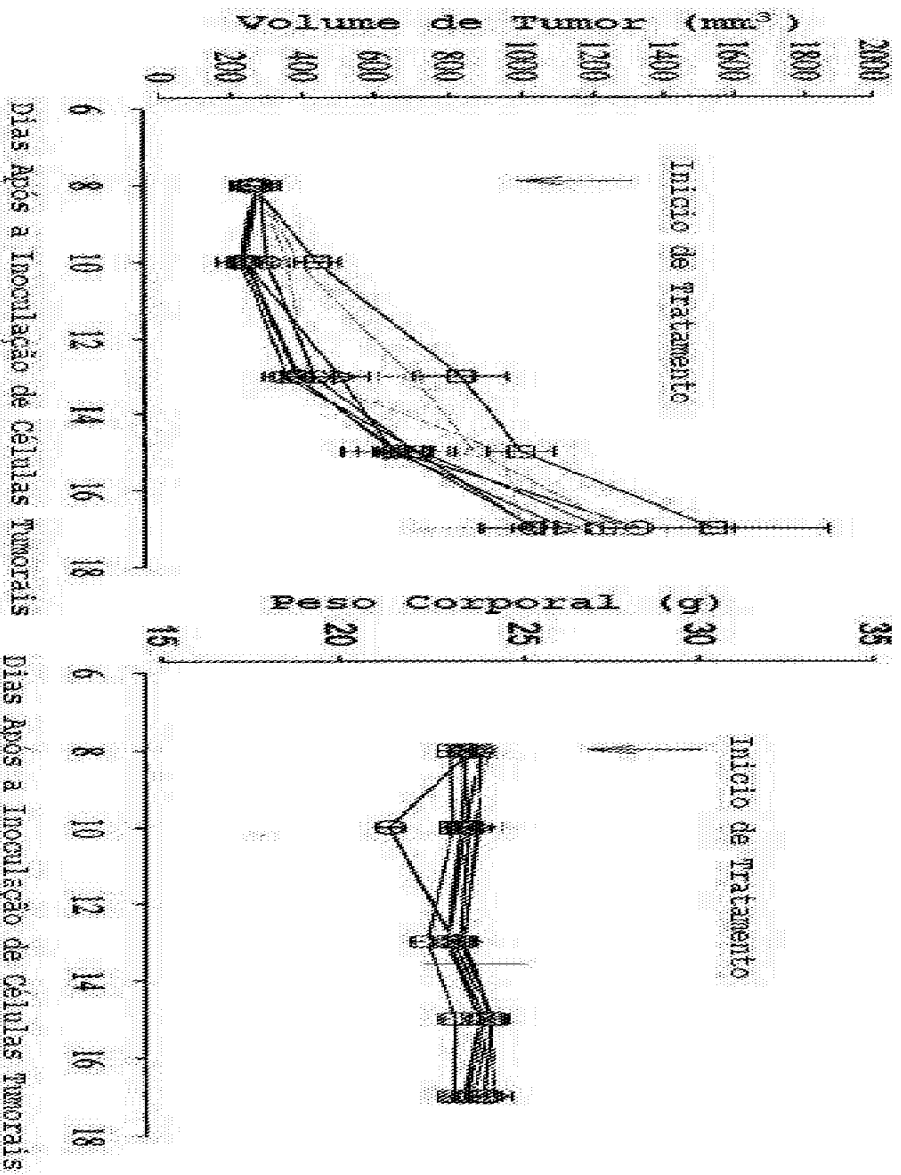


Fig. 1A

Fig. 1B

Volume de Tumores em Ratinhos com Tumores R-460 Tratados com IP CPl-613

CPl-613 = 0,1 mg/kg

nº 8 para todos os grupos

1 morreu no dia 28 no grupo semanal de 5x

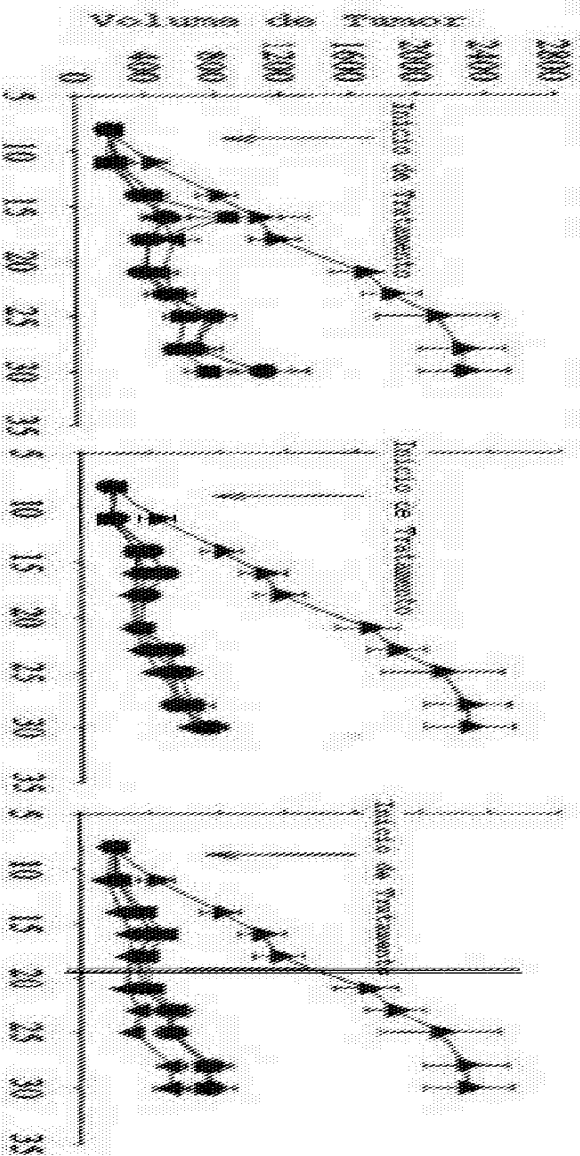
CPl-613 = 1 mg/kg

nº 8 para todos os grupos

CPl-613 = 10 mg/kg

nº 8 para todos os grupos

1 morreu no dia 17 no grupo semanal de 2x



● Injectada 1x semana

■ Injectada 5x semana

▼ Injectada 3x semana

▲ Volume, Injectado 5x semana (mostrado em todos os 3 gráficos)

Fig. 2A

Fig. 2B

Fig. 2C