



NUMERO DE PUBLICATION : 1003834A5

NUMERO DE DEPOT : 9001049

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 23 Juin 1992

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 08 Novembre 1990 à 10h25
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : ASTA-MEDICA Aktiengesellschaft
Weismüllerstrasse 45, W-6000 FRANKFURT AM MAIN 1 (REPUBLIQUE FEDERALE D'ALLEMAGNE)

représenté(e)(s) par : VAN MALDEREN MICHEL, OFFICE VAN MALDEREN, BD. DE LA
SAUVENIERE 85/042 - B 4000 LIEGE.

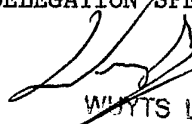
un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : MEDICAMENTS QUI CONTIENNENT, COMME SUBSTANCE ACTIVE, DES ACIDES CARBOXYLIQUES CONTENANT DU SOUFRE, AINSI QUE LEUR UTILISATION POUR LUTTER CONTRE DES RETROVIRUS.

INVENTEUR(S) : Prof. Dr. Kalden Joachim, Löwenichstrasse 19, D-8520 Erlangen (DE); Prof. Dr. Fleckenstein Bernhard, Schlaifhausen 93, D-8551 Wiesenthau (DE); Dr. Baur Andreas, Hofmannstrasse 5, D-8520 Erlangen (DE); Dr. Harrer Thomas, Falkenauer Strasse 2, D-8520 Erlangen (DE).

Priorité(s) 09.11.89 DE DEA 3937325 16.05.90 DE DEA 4015728

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 23 Juin 1992
PAR DELEGATION SPECIALE :


WUYTS L
Directeur.

5

Médicaments qui contiennent, comme substance active,
des acides carboxyliques contenant du soufre, ainsi
10 que leur utilisation pour lutter contre des Rétrovirus

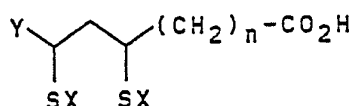
L'invention concerne des médicaments spécifiques,
ainsi que des procédés pour leur préparation, ces
médicaments ayant des teneurs tout à fait déterminées
15 en substances actives selon les revendications 1, 2 et
3. Ces médicaments sont, par exemple, appropriés pour
lutter contre des Rétrovirus (par exemple, les virus
HIV) ou contre des maladies provoquées par des
Rétrovirus.

20

En particulier, l'invention concerne les médicaments
ci-après, ainsi que les procédés pour leur
préparation:

25 A Médicaments contenant au moins un composé de
formule I

30



I

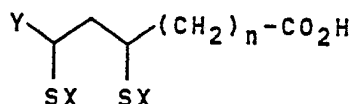
35

- dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou bien les deux X représentent une liaison simple entre les deux atomes de soufre ;
Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ et n représente un chiffre de 1 à 10 ou ses sels thérapeutiquement utilisables, à l'exception de l'acide α -lipoïque et de l'acide dihydrolipoïque, caractérisés en ce que l'unité posologique pour des préparations solides ou semi-solides contient de 20 mg à 6 g, en particulier de 50 mg à 2 g, de préférence de 100 mg à 1 g ou encore de 400 mg ou de 500 mg à 1 g de quantité totale de la substance active I (dans le cadre d'une application contre le SIDA, de préférence également de 400 mg à 4 g, en particulier de 1 g à 3 g de quantité totale de la substance active I) ou en ce qu'il s'agit de solutions, de suspensions ou d'émulsions qui contiennent de 0,2 mg à 800 mg/ml, de préférence de 10 mg à 500 mg, en particulier, de 40 mg à 200 mg/ml de quantité totale de la substance active I ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 25 B Médicaments contenant l'acide α -lipoïque, caractérisés en ce que l'unité posologique pour des préparations solides ou semi-solides contient de 51 mg à 6 g, en particulier de 100 mg à 2 g, de préférence de 200 mg à 1 g ou encore de 400 mg ou de 500 mg à 1 g d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ou sous forme de solutions pour injection qui contiennent de 26 mg à 500 mg/l, de préférence de 50 mg à 200 mg, en particulier de 100 mg/ml d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels

- pharmaceutiquement acceptables ou encore, en ce qu'il s'agit de solutions, de suspensions ou d'émulsions buvables qui contiennent de 0,2 mg à 500 mg/ml, de préférence de 1 mg à 50 mg/ml, en particulier, de 5 mg à 10 mg/ml d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 5
- C Médicaments contenant l'acide dihydrolipoïque, caractérisés en ce que l'unité posologique pour des préparations solides ou semi-solides contient de 601 mg à 6 g, en particulier de 610 mg à 2 g, de préférence de 650 mg à 1 g d'acide dihydrolipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ou sous forme de solutions, de suspensions ou d'émulsions qui contiennent de 182 mg/ml à 1137 mg/ml, de préférence de 200 mg/ml à 1000 mg/ml, en particulier de 300 mg/ml à 500 mg/ml d'acide dihydrolipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 10
- 15
- 20
- D Médicaments selon un ou plusieurs agents mentionnés ci-dessus conformément à A)-C), caractérisés en ce que les médicaments contiennent, comme substance active, au moins un composé de formule I et contiennent, en outre, des agents de support, des agents auxiliaires, des stabilisateurs, des unisseurs et/ou des diluants pharmaceutiques habituels, des stabilisateurs et/ou des unisseurs pouvant être présents de manière supplémentaire, dans le cas de solutions. En l'occurrence, comme stabilisateurs ou unisseurs, on peut utiliser, par exemple, les substances ci-après : des alcools aliphatiques en C₂-C₄ qui contiennent un,
- 25
- 30
- 35

deux ou trois groupes hydroxyle, des polyéthylèneglycols de poids moléculaires allant de 200 à 600 ; des amides organiques habituels physiologiquement acceptables, des α -aminoacides naturels, des amines aliphatiques, l'hydroxy-éthylthéophylline, le trométamol et l'éther monométhylque de diéthylèneglycol.

E Procédé pour la préparation d'un médicament, caractérisé en ce qu'on met en oeuvre au moins un composé de formule I



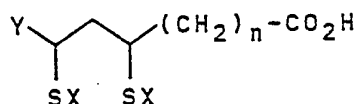
I

15

dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou bien les deux X représentent une liaison simple entre les deux atomes de soufre ;
Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$ et n représente un chiffre de 1 à 10 ou ses sels thérapeutiquement utilisables, à l'exception de l'acide α -lipoïque et de l'acide dihydrolipoïque, avec des substances de support et/ou des diluants ou d'autres substances auxiliaires pharmaceutiques habituelles pour obtenir des préparations pharmaceutiques ou bien on les façonne en une forme thérapeutiquement utilisable.

30

F Procédé pour la préparation d'un médicament, caractérisé en ce qu'on met en oeuvre au moins un composé de formule I



I

5

dans laquelle X représente un atome d'hydrogène
 ou bien les deux X représentent une liaison
 simple entre les deux atomes de soufre ;
 Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe
 alkyle en C₁-C₆ et n représente un chiffre de 1 à
 10 ou ses sels thérapeutiquement utilisables, à
 l'exception de l'acide α-lipoïque et de l'acide
 dihydrolipoïque, avec des substances de support
 et/ou des diluants ou encore d'autres substances
 auxiliaires pharmaceutiques habituelles pour
 obtenir des préparations pharmaceutiques ou bien
 on les façonne en une forme thérapeutiquement
 utilisable, l'unité posologique pour des
 préparations solides ou semi-solides contenant de
 20 mg à 6 g, de préférence de 50 mg à 2 g, en
 particulier, de 100 mg à 1 g, ou encore de 400 mg
 ou de 500 mg à 1 g de quantité totale de la
 substance active I ou encore, en ce qu'il s'agit
 de solutions, de suspensions ou d'émulsions qui
 contiennent de 0,2 mg à 800 mg/ml, en particulier
 de 10 mg à 500 mg, de préférence de 40 mg à 200
 mg/ml de quantité totale de la substance active I
 ou d'un de ses sels pharmaceutiquement
 acceptables.

30

G Procédé pour la préparation d'un médicament,
 caractérisé en ce qu'on met en oeuvre l'acide
 α-lipoïque ou l'acide dihydrolipoïque avec des
 substances de support et/ou des diluants ou
 encore d'autres substances auxiliaires

35

pharmaceutiques habituelles pour obtenir des préparations pharmaceutiques ou bien on les façonne pour obtenir une forme thérapeutiquement utilisable, l'unité posologique pour des

5 préparations solides ou semi-solides, dans le cas de l'acide α -lipoïque, contenant de 51 mg à 6 g, de préférence de 100 mg à 2 g, en particulier de 200 mg à 1 g ou encore de 400 mg ou de 500 mg à 1 g d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels

10 pharmaceutiquement acceptables ou encore, en ce qu'il s'agit, dans le cas de l'acide α -lipoïque, de solutions pour injection qui contiennent de 26 mg à 500 mg/ml, de préférence de 50 mg à 200 mg, en particulier de 100 mg/ml d'acide

15 α -lipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou encore, en ce qu'il s'agit de solutions, de suspensions ou d'émulsions buvables qui contiennent de 0,2 mg à 500 mg/ml, de préférence, de 1 mg à 50 mg/ml, en particulier

20 de 5 mg à 10 mg/ml d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et dans lequel l'unité posologique pour des préparations solides ou semi-solides, dans le cas de l'acide dihydrolipoïque, contient de 601 mg à 6 g, en

25 particulier de 610 mg à 2 g, de préférence de 650 mg à 1 g d'acide dihydrolipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou en ce qu'il s'agit de solutions, de suspensions ou d'émulsions qui contiennent de 182 mg/ml à 1137

30 mg/ml, de préférence de 200 mg/ml à 1000 mg/ml, en particulier de 300 mg/ml à 500 mg/ml d'acide dihydrolipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- H Procédé pour la préparation d'un médicament, caractérisé en ce qu'on mélange un composé de formule I ou un de ses sels pharmaceutiquement utilisables, avec une ou plusieurs des substances ci-après : des amidons, la cyclodextrine, l'urée, la cellulose, des dérivés de la cellulose, le lactose, la formaline-caséine, des amidons modifiés, le stéarate de magnésium, l'hydrogéné-phosphate de calcium, l'acide silicique, le talc; on granule ou on pastille le mélange obtenu, éventuellement avec une solution aqueuse ou alcoolique qui peut contenir, comme constituant, de la gélatine, des amidons, de la polyvinyl-pyrrolidone, un copolymère de vinylpyrrolidone-acétate de vinyle et/ou du mono-oléate de polyoxyéthylène-sorbitanne ; on homogénéise les granulés ou les pastilles éventuellement avec une ou plusieurs des substances auxiliaires mentionnées ci-dessus et on presse le mélange en comprimés ou on en remplit des capsules ou encore on remplit des sachets avec les granulés ou les pastilles, les comprimés, les capsules ou les sachets contenant, dans l'unité posologique,
- 25
- a) lorsqu'il s'agit de composés de formule I, à l'exception de l'acide α -lipoïque et de l'acide dihydrolipoïque, de 20 mg à 6 g, en particulier, de 50 mg à 2 g, de préférence de 100 mg à 1 g de quantité totale de la substance active I ou d'un de ses sels ;
- 30
- b) lorsqu'il s'agit de l'acide α -lipoïque, de 51 mg à 6 g, en particulier de 100 mg à 2 g, de préférence de 200 mg à 1 g ou encore
- 35

de 400 mg ou de 500 mg à 1 g d'acide
 α -lipoïque ou d'un de ses sels ;

- 5 c) lorsqu'il s'agit de l'acide dihydrolipoïque,
 de 601 mg à 6 g, en particulier de 610 mg à
 2 g, de préférence de 650 mg à 1 g d'acide
 dihydrolipoïque ou d'un de ses sels.

10 I Procédé pour la préparation d'un médicament,
 caractérisé en ce que, pour obtenir un mélange,
 on homogénéise et/ou on émulsionne un composé de
 formule I ou un de ses sels pharmaceutiquement
 acceptables à une température allant de 20 à
15 120°C, éventuellement en présence d'un et/ou de
 plusieurs émulsionnants et/ou formateurs de
 complexes, avec au moins une des substances ci-
 après : l'eau, la glycérine, la paraffine, la
 vaseline, un alcool aliphatique contenant 12 à 25
 atomes de carbone, des acides monocarboxyliques
20 aliphatiques contenant 15 à 20 atomes de carbone,
 le monopalmitate de sorbitanne, des esters
 d'acides gras de polyoxyéthylèneglycol, un alcool
 aliphatique à bas poids moléculaire mono- ou
 polyvalent, un glycéride d'acide gras, la cire,
25 la silicone, le polyéthylèneglycol, un tel
 mélange représentant une préparation apte à
 l'enduction et contenant :

- 30 a) lorsqu'il s'agit de composés de formule I, à
 l'exception de l'acide dihydrolipoïque, de
 0,1 à 50 % en poids, en particulier de 0,5
 à 20, de préférence de 1 à 10 % en poids de
 quantité totale de la substance active I
 (y compris de l'acide α -lipoïque) ou d'un de
35 ses sels ;

b) lorsqu'il s'agit de l'acide dihydrolipoïque, de 21 à 99, en particulier de 25 à 70, de préférence, de 30 à 40 % en poids d'acide dihydrolipoïque ou d'un de ses sels.

J Procédé pour la préparation d'un médicament, caractérisé en ce qu'on dissout un composé de formule I ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables à des températures allant de 20 à 100°C, éventuellement en présence d'un formateur de complexe et/ou d'un émulsionnant, dans de l'eau, dans des alcools physiologiquement acceptables, dans du diméthylsulfoxyde, dans de l'oxyde de polyéthylène ou dans des huiles ou encore dans des mélanges de ces derniers, et on complète éventuellement la solution ainsi obtenue avec une quantité d'eau, d'alcool, de diméthylsulfoxyde, d'oxyde de polyéthylène ou d'huile, telle que la solution finale, la suspension finale ou l'émulsion finale contienne :

a) lorsqu'il s'agit de composés de formule I, à l'exception de l'acide α -lipoïque et de l'acide dihydrolipoïque, de 0,2 mg à 800 mg/ml, en particulier de 10 mg à 500 mg, de préférence de 40 mg à 200 mg/ml de quantité totale de la substance active I ou d'un de ses sels ;

b) lorsqu'ils s'agit de solutions pour injection de l'acide α -lipoïque, de 26 mg à 500 mg/ml, en particulier de 50 mg à 200 mg, de préférence, de 100 mg/ml d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels ;

- c) lorsqu'il s'agit de solutions, de suspensions ou d'émulsions buvables de l'acide α -lipoïque, de 0,2 mg à 500 mg/ml, de préférence de 1 mg à 50 mg/ml, en particulier, de 5 mg à 10 mg/ml d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ;
- d) lorsqu'il s'agit de l'acide dihydrolipoïque, de 182 mg à 1137 mg/ml, de préférence de 200 mg/ml à 1000 mg/ml, en particulier de 300 mg/ml à 500 mg/ml d'acide dihydrolipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement utilisables.
- K Procédé pour la préparation d'un médicament, caractérisé en ce qu'on met en oeuvre la préparation de ces médicaments qui contiennent, comme substance active, au moins un composé de formule I, en ajoutant une quantité supplémentaire de stabilisateurs et/ou d'unisateurs habituels.
- L Procédé pour la préparation d'un médicament, caractérisé en ce qu'on ajoute, lors de la préparation, comme stabilisateurs ou unisateurs, les substances ci-après : des alcools aliphatiques en C₂-C₄ qui contiennent un, deux ou trois groupes hydroxyle, des polyéthylèneglycols de poids moléculaires allant de 200 à 600 ; des amides organiques habituels physiologiquement acceptables, des α -aminoacides naturels, des amines aliphatiques, l'hydroxyéthylthéophylline, le trométamol et l'éther monométhylque de

diéthylèneglycol.

M Utilisation d'un composé de formule I et de ses
sels pharmaceutiquement acceptables pour la
5 préparation de médicaments qui sont appropriés
pour lutter contre des maladies, par exemple,
celles provoquées par des Rétrovirus.

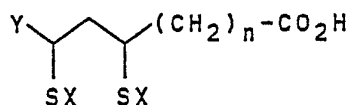
On peut également utiliser les médicaments
10 correspondants, en mélange avec d'autres substances
pharmacologiquement actives. En particulier on peut
combinaison les substances actives de formule I également
avec d'autres agents actifs contre des Rétrovirus, en
particulier HIV, par exemple, avec la didésoxyinosine,
15 la didésoxycytidine, en particulier, toutefois, avec
l'interféron α et/ou l'azidothymidine (AZT).

Les médicaments selon l'invention peuvent chaque fois
contenir, comme substance active, un seul composé de
20 formule I ou encore deux composés et plus de formule
I. Dans ce dernier cas, les posologies mentionnées se
rapportent toujours à la somme des substances actives
selon la formule I, c'est-à-dire le composant actif I
ou composant a. Il en va de même pour des
25 combinaisons, par exemple, des combinaisons avec
d'autres substances à activité antirétrovirale (par
exemple, composant b). Dans ce cas-ci également, on
peut utiliser, comme composant b, uniquement une
substance à activité antirétrovirale, mais également 2
30 et plus (de préférence 2) : dans ce dernier cas
également, les posologies mentionnées à ce sujet
valent toujours pour la somme de chacune des
substances présentes à activité antirétrovirale.

L'expression "unité posologique" désigne chaque fois une dose individuelle que l'on peut administrer par jour, également en plusieurs fois.

Si on indique la dose sous forme d'unités enzymatiques, il s'agit de la dose valable pour un jour entier, une telle dose pouvant être administrée en une seule fois, mais, de préférence, en la répartissant sur une journée (par exemple, sous forme de perfusion). L'indication de dose en unités enzymatiques vaut, en particulier pour des combinaisons avec l'interféron α .

En outre, l'invention concerne l'utilisation de composés de formule



I

dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou bien les deux X représentent une liaison simple entre les deux atomes de soufre ; Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$; et n représente un chiffre de 1 à 10, ou de leurs sels thérapeutiquement utilisables, pour lutter contre des Rétrovirus, en particulier le virus de l'immunodéficience humaine (HIV), de même que d'agents destinés au traitement de maladies qui sont ou qui ont été provoquées par des Rétrovirus, ces agents contenant des composés de formule I ou leurs sels thérapeutiquement utilisables, comme substances actives.

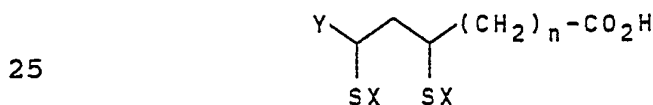
De tels médicaments peuvent contenir des agents de support, des agents auxiliaires et/ou des diluants

pharmaceutiques habituels. En conséquence, l'invention concerne également un procédé pour la formulation de substances actives de formule I avec des agents de support, des agents auxiliaires et/ou
 5 des diluants pharmaceutiques habituels pour obtenir un médicament destiné au traitement de maladies provoquées par des Rétrovirus.

Les agents destinés à lutter contre des Rétrovirus
 10 contiennent les substances actives de formule I, par exemple, dans une quantité telle que, dans le cas d'une ou de plusieurs applications par jour dans le corps, on obtient un taux d'efficacité allant de 3,5 à 200 mg/kg de poids du corps.

15 En outre, l'invention concerne également un produit destiné à lutter contre des Rétrovirus, caractérisé en ce qu'il contient, en plus des substances de support et/ou des diluants ou des substances auxiliaires
 20 pharmaceutiques habituelles,

a) un composé de formule



I

dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou bien les deux X représentent
 30 une liaison simple entre les deux atomes de soufre ; Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ ; et n représente un chiffre de 1 à 10 ; et

35

- b) une autre substance à activité
antirétrovirale

- ou chaque fois un sel physiologiquement acceptable des
5 deux substances actives, en une quantité procurant une
action synergique et en ce qu'il se présente sous une
forme qui permet une application thérapeutique, aussi
bien commune que séparée, des deux substances actives.
- 10 L'autre substance active contre les Rétrovirus peut
être, par exemple : l'azidothymidine (AZT), la
didésoxyinosine (DDI), l'interféron α ou la
didésoxycytidine (DDC).
- 15 Le produit mentionné ci-dessus est, par exemple,
caractérisé en ce que, dans la combinaison, pour une
partie en poids d'un composé de formule I (composant
actif I ou composant a), on obtient chaque fois de
0,01 à 100 parties en poids de l'autre composant selon
20 b) ou pour 1 mg de composant actif I (composant a), on
obtient chaque fois 20-200.000 unités enzymatiques de
l'autre composant selon b) ou encore en ce que, dans
l'unité posologique, la combinaison contient de 50 mg
à 6 g, de préférence de 200 mg à 2 g de composant
25 actif I et de 10 à 300 mg, de préférence de 50 à 200
mg ou de 5×10^5 unités enzymatiques (Units) à 8×10^6
unités enzymatiques, de préférence de 1×10^6 à 4×10^6
unités enzymatiques de l'autre composant selon b).
- 30 En outre, un tel agent/produit peut également contenir
des vitamines, de préférence des vitamines B₁ et/ou E.
- De même, l'invention concerne un procédé pour la
préparation d'un produit tel que décrit ci-dessus, qui
35 est caractérisé en ce qu'on met en oeuvre 1 partie en

poids de composant actif I et 0,01 à 100 parties en poids ou de 20 à 200.000 unités enzymatiques de l'autre composant selon b), les substances actives pouvant également être présentes sous forme de leurs
5 sels, conjointement avec des substances de support et/ou des diluants ou encore des substances auxiliaires habituelles, ainsi qu'éventuellement avec addition de vitamines, pour obtenir des produits qui contiennent, dans l'unité posologique, de 50 mg à 6 g
10 de composant actif I et de 10 à 300 mg ou de 5×10^5 à 8×10^6 unités enzymatiques de l'autre composant selon b).

Les composés de formule I, y compris l'acide α -lipoïque et l'acide dihydrolipoïque, peuvent également
15 être utilisés sous leurs formes isomères (forme R(+) et S(-), les composés I étant habituellement présents comme racémates) ou diastéréo-isomères optiques pour la mise en oeuvre de compositions et de préparations
20 pharmaceutiques, ainsi que pour l'application indiquée. De préférence comme composés de formule I, on envisage l'acide α -lipoïque et l'acide dihydrolipoïque (les racémates, de même que les énantiomères correspondants).

25

L'acide α -lipoïque est largement répandu sous forme du racémate (acide thioctique (marque commerciale déposée)) dans les plantes et chez les animaux ; il agit comme coenzyme dans bon nombre de réactions
30 enzymatiques, il représente un facteur de croissance pour diverses bactéries et protozoaires et on le met en oeuvre dans le cas d'empoisonnements provoqués par des champignons tuberculeux. En outre, le racémate de l'acide α -lipoïque présente des propriétés

antiphlogistiques, antinociceptives (analgésiques), ainsi que cytoprotectrices.

On trouve l'acide thioctique sur le marché comme
5 médicament pour les indications ci-après :

le foie gras et la cirrhose graisseuse, en particulier, des maladies chroniques du foie provoquées par l'alcool, la dégradation du foie
10 provoquée par un empoisonnement dû à des champignons, la neuropathie diabétique, la neuropathie alcoolique.

Quant à l'acide dihydrolipoïque, il s'agit de l'acide
15 6,8-dimercapto-octanoïque. A partir d'expériences pratiquées sur des animaux, il est connu que l'acide dihydrolipoïque inactive le poison de serpent. On a réalisé ces expériences, par exemple, sur des rats et des souris ; expériences dans lesquelles on a utilisé
20 des solutions dans de l'eau ou dans de l'eau salée physiologique, qui contenaient le poison de serpent et l'acide dihydrolipoïque.

Dans les préparations connues jusqu'à présent, l'acide
25 α -lipoïque et l'acide dihydrolipoïque sont présents dans des quantités relativement faibles.

Les médicaments selon l'invention, contenant des quantités plus importantes d'acide α -lipoïque ou d'acide dihydrolipoïque, sont nouveaux ; en outre, on
30 ne pouvait escompter que ces substances actives à dosage plus élevé manifesteraient des activités pharmaceutiques avantageuses, par exemple, dans le traitement du SIDA.

La préparation des médicaments selon l'invention a lieu de manière connue et on peut utiliser les substances auxiliaires pharmaceutiques connues et habituelles, ainsi que d'autres agents de support et diluants habituels. Comme substances de support et auxiliaires de ce type, on envisage, par exemple, des substances qui sont indiquées ou recommandées dans les passages de littérature ci-après comme substances auxiliaires pour la pharmacie, la cosmétique et les domaines avoisinants : Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, volume 4 (1953), pages 1-39 ; Journal of Pharmaceutical Sciences, volume 52 (1963), pages 918 et suivantes, H. V. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete ; Pharm. Ind., cahier 2 (1961), pages 72 et suivantes ; Dr. H. P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Cantor KG, Aulendorf à Württemberg (1989).

La manipulation pharmaceutique et galénique des composés de formule I a lieu conformément aux méthodes classiques habituelles. Par exemple, on mélange convenablement les substances actives et les substances auxiliaires ou de support par agitation ou homogénéisation (par exemple, au moyen d'appareils de mélanges habituels), en travaillant, en règle générale, à des températures allant de 20 à 50°C, de préférence de 20 à 40°C, en particulier à la température ambiante. Pour le reste, on fera référence à l'ouvrage classique ci-après : Sucker, Fuchs, Speiser, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag Stuttgart, 1978.

L'application des médicaments peut avoir lieu sur la peau ou sur les muqueuses ou encore à l'intérieur du

corps, par exemple, par voie orale, par voie entérale,
par voie pulmonaire, par voie nasale, par voie
linguale, par voie intraveineuse, par voie intra-
artérielle, par voie intracardiale, par voie
5 intramusculaire, par voie intrapéritonéale, par voie
intracutanée ou par voie sous-cutanée.

En ce qui concerne les formes de préparation par voie
parentérale, il s'agit, en particulier, de produits
10 stériles ou stérilisés.

On peut également mettre en oeuvre les composés de
formule I sous forme de leurs sels thérapeutiquement
utilisables. La préparation de tels sels a lieu d'une
15 manière connue, destinée à cet effet.

Comme formateurs de sels, on envisage, par exemple,
des bases ou des cations habituels qui sont
physiologiquement acceptables sous la forme de sels.
20 Comme exemple à ce sujet, on mentionnera :
les métaux alcalins ou alcalino-terreux, l'hydroxyde
d'ammonium, des aminoacides basiques tels que
l'arginine et la lysine, des amines de formule $NR_1R_2R_3$
où les radicaux R_1 , R_2 et R_3 sont identiques ou
25 différents et représentent un atome d'hydrogène, un
groupe alkyle en C_1-C_4 ou un groupe oxyalkyle en
 C_1-C_4 , telles que la mono- et la diéthanolamine, le
1-amino-2-propanol, le 3-amino-1-propanol ; des
alkylènediamines dont la chaîne alkylène contient de 2
30 à 6 atomes de carbone, telles que l'éthylènediamine ou
l'hexaméthylènetétramine ; des composés aminocycliques
saturés contenant 4 à 6 atomes de carbone, tels que la
pipéridine, la pipérazine, la pyrrolidine, la
morpholine ; la N-méthylglucamine, la créatine, le
35 trométamol. Si on utilise les composés de formule I

sous forme de leurs sels, le formateur de sel peut également être mis en oeuvre en excès, c'est-à-dire en une quantité supérieure à la quantité équimolaire.

- 5 Comme exemples pour les substances de support et les substances auxiliaires, on mentionnera : les gélatines, les sucres naturels tels que le sucre de canne ou le lactose, la lécithine, la pectine, les amidons (par exemple, l'amidon de maïs ou l'amylose),
- 10 la cyclodextrine et les dérivés de la cyclodextrine, le dextrane, la polyvinylpyrrolidone, l'acétate de polyvinyle, la gomme arabique, l'acide alginique, le tylose, le talc, le lycopodium, l'acide silicique (par exemple, colloïdal), la cellulose, les dérivés de la
- 15 cellulose (par exemple, les éthers de cellulose dans lesquels les groupes hydroxyle de la cellulose sont partiellement étherifiés avec des alcools aliphatiques saturés inférieurs et/ou des oxyalcools aliphatiques saturés inférieurs, par exemple, la méthyl-
- 20 oxypropylcellulose, la méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, le phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose) ; des acides gras tels que les sels de magnésium, de calcium ou d'aluminium d'acides gras contenant 12 à 22 atomes de carbone, en particulier,
- 25 les saturés (par exemple, les stéarates), des émulsionnants, des huiles et des graisses, en particulier végétales (par exemple, l'huile d'arachide, l'huile de ricin, l'huile d'olive, l'huile de sésame, l'huile de semence de coton, l'huile de
- 30 maïs, l'huile de germe de froment, l'huile de semence de tournesol, l'huile de foie de cabillaud, chaque fois également hydratée) ; les esters de glycérine et les esters de polyglycérine constitués par des acides gras saturés $C_{12}H_{24}O_2$ à $C_{18}H_{36}O_2$ et de leurs mélanges,
- 35 les groupes hydroxyle de la glycérine étant estérifiés

complètement ou seulement en partie (par exemple, les mono-, di- et triglycérides) ; des alcools et des polyglycols mono- ou polyvalents pharmaceutiquement acceptables, tels que les polyéthylèneglycols, ainsi
5 que leurs dérivés, les esters d'acides gras aliphatiques saturés ou insaturés (contenant de 2 à 22 atomes de carbone, en particulier de 10 à 18 atomes de carbone), avec des alcools aliphatiques monovalents (1 à 20 atomes de carbone) ou des alcools polyvalents
10 tels que des glycols, la glycérine, le diéthylèneglycol, le pentaérythritol, le sorbitol, le mannitol, etc., qui éventuellement peuvent également être éthérifiés ; des esters de l'acide citrique avec des alcools primaires, l'acide acétique, l'urée, le
15 benzoate de benzyle, le dioxolanne, les formals de glycérine, l'alcool tétrahydrofurfurylique, des éthers de polyglycol avec des alcools en C₁-C₁₂, le diméthylacétamide, les lactamides, les lactates, les carbonates d'éthyle, les silicones (en particulier les
20 polydiméthylsiloxannes semi-visqueux), le carbonate de calcium, le carbonate de sodium, le phosphate de calcium, le phosphate de sodium, le carbonate de magnésium et analogues.

25 Comme autres substances auxiliaires, on envisage également des substances qui provoquent la décomposition (ce que l'on appelle des désintégrateurs), telles que : la polyvinylpyrrolidone à réticulation transversale, le carboxyméthylamidon de
30 sodium, la carboxyméthylcellulose de sodium ou la cellulose microcristalline. De même, on peut utiliser des substances d'enrobage connues. Comme telles, on envisage, par exemple : des polymères, ainsi que des copolymères de l'acide acrylique et/ou de l'acide
35 méthacrylique et/ou de leurs esters ; des copolymères

d'esters acryliques et méthacryliques ayant une teneur minime en groupes ammonium (par exemple, Eudragit RS (marque commerciale déposée)), des copolymères d'esters acryliques et méthacryliques et le
5 méthacrylate de triméthylammonium (par exemple, Eudragit RL (marque commerciale déposée)) ; l'acétate de polyvinyle ; des graisses, des huiles, des cires, des alcools gras ; le phtalate ou l'acétatosuccinate d'hydroxypropylméthylcellulose ; l'acétatophtalate de
10 cellulose ; l'acétatophtalate d'amidon, ainsi que l'acétatophtalate de polyvinyle ; la carboxyméthylcellulose ; le phtalate de la méthylcellulose, le succinate de la méthylcellulose, le phtalotesuccinate de la méthylcellulose, ainsi que le demi-ester
15 phtalique de la méthylcellulose ; la zéïne, l'éthylcellulose, ainsi que le succinate d'éthylcellulose ; le chellac, le gluten ; l'éthylcarboxyéthylcellulose ; le copolymère d'éthacrylate-anhydride maléique ; le copolymère
20 d'anhydride maléique-éther vinylméthylique ; des copolymères de styrène/acide maléique ; l'anhydride maléique du 2-éthyl-hexyl-acrylate ; le copolymère de l'acide protonique-acétate de vinyle ; le copolymère de l'acide glutamique/ester glutamique ; le mono-
25 octanoate de glycérine de la carboxyméthyléthylcellulose ; l'acétatosuccinate de cellulose ; la polyarginine.

Comme agents plastifiants pour les substances
30 d'enrobage, on peut mentionner :

les esters citriques et tartriques (le citrate d'acétyltriéthyle, le citrate d'acétyltributyle, le citrate de tributyle et le citrate de triéthyle) ; la
35 glycérine et les esters de glycérine (le diacétate de

glycérine, le triacétate de glycérine, les monoglycérides acétylés, l'huile de ricin) ; les esters phtaliques (le phtalate de dibutyle, le phtalate diamylique, le phtalate de diéthyle, le phtalate de diméthyle et le phtalate de dipropyle), le di-(2-méthoxy- ou 2-éthoxyéthyl)-phtalate, le glycolate d'éthylphtalyle, le glycolate de butylphtalyléthyle et le glycolate de butyle ; des alcools (le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol ayant différentes longueurs de chaînes, les adipates (l'adipate de diéthyle, le di-(2-méthoxy- ou 2-éthoxyéthyl)-adipate) ; la benzophénone ; le sébacate de diéthyle et de dibutyle, le succinate de dibutyle, le tartrate de dibutyle ; le dipropionate de diéthylèneglycol, le diacétate d'éthylèneglycol, le dibutyrate d'éthylèneglycol, le dipropionate d'éthylèneglycol ; le phosphate de tributyle, la tributyrine ; le mono-oléate de sorbitanne de polyéthylèneglycol (des polysorbates tels que le polysorbate 80) ; le mono-oléate de sorbitanne.

Pour la préparation de solutions ou de suspensions, on envisage, par exemple, l'eau ou des solvants organiques physiologiquement acceptables tels que, par exemple, des alcools (l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, le 1,2-propylèneglycol, des polyglycols et leurs dérivés, des alcools gras, des esters partiels de la glycérine), des huiles (par exemple, l'huile d'arachide, l'huile d'olive, l'huile de sésame, l'huile de tournesol, l'huile de soja, l'huile de ricin, l'huile de pieds de boeuf), des paraffines, le diméthylsulfoxyde, des triglycérides et analogues. Pour des solutions ou des suspensions injectables, on envisage, par exemple, des diluants ou des solvants non toxiques acceptables par voie parentérale, tels

que, par exemple, l'eau, le 1,3-butanediol, l'éthanol, le 1,2-propylèneglycol, des polyglycols en mélange avec de l'eau, le glycérol, la solution de Ringer, de l'eau salée isotonique ou encore des huiles durcies, y
5 compris des mono- ou des diglycérides synthétiques ou des acides gras tels que l'acide oléique.

Lors de la mise en oeuvre des préparations, on peut utiliser des solvants ou des émulsionnants connus et
10 habituels. Comme solvants et émulsionnants, on envisage, par exemple : la polyvinylpyrrolidone, les esters d'acides gras de sorbitanne tels que le trioléate de sorbitanne, des phosphatides tels que la lécithine, l'acacia, la gomme adragante, le mono-
15 oléate de sorbitanne polyoxyéthylé, ainsi que d'autres esters d'acides gras éthoxylés du sorbitanne, des graisses polyoxyéthylées, des oléotriglycérides polyoxyéthylés, des oléotriglycérides linoléisés, des produits de condensation d'oxyde de polyéthylène,
20 d'alcools gras, d'alkylphénols ou d'acides gras ou encore la 1-méthyl-3-(2-hydroxyéthyl)imidazolidone-(2). En l'occurrence, le terme "polyoxyéthylé" désigne le fait que les substances correspondantes contiennent des chaînes de polyoxyéthylène dont le
25 degré de polymérisation se situe, en général, entre 2 et 40, en particulier entre 10 et 20.

On peut obtenir de telles substances polyoxyéthylées, par exemple, en faisant réagir des composés contenant
30 des groupes hydroxyle (par exemple, des mono- ou diglycérides ou des composés insaturés tels que, par exemple, ceux qui contiennent des radicaux d'acide oléique) avec l'oxyde d'éthylène (par exemple, 40 moles d'oxyde d'éthylène pour 1 mole de glycéride).

Comme exemples pour les oléotriglycérides, on mentionnera : l'huile d'olive, l'huile d'arachide, l'huile de ricin, l'huile de sésame, l'huile de semence de coton, l'huile de maïs. Voir également Dr.

- 5 H. P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kostmetik und angrenzende Gebiete" (1971), pages 191-195.

- Pour des solutions aqueuses injectables et buvables,
10 comme stabilisateurs ou unisseurs, on met en oeuvre, en particulier, les substances ci-après : des alcools aliphatiques inférieurs mono- et polyvalents contenant 2 à 4 atomes de carbone, tels que l'éthanol, le n-propanol, la glycérine, les polyéthylèneglycols ayant
15 des poids moléculaires allant de 200 à 600 (par exemple, sous forme d'une solution aqueuse de 1 à 40 %), l'éther monoéthylique de diéthylèneglycol, le 1,2-propylèneglycol, des amides organiques, par exemple, des amides d'acides carboxyliques
20 aliphatiques en C₁-C₆ avec de l'ammoniac ou des amines primaires, secondaires ou tertiaires en C₁-C₄ ou encore des hydroxyamines en C₁-C₄, telles que l'urée, l'uréthane, l'acétamide, le N-méthylacétamide, le N,N-diéthylacétamide, le N,N-diméthylacétamide, des
25 amines et des diamines aliphatiques inférieures contenant 2 à 6 atomes de carbone, telles que l'éthylènediamine, l'hydroxyéthylthéophiline, le trométamol (par exemple, sous forme d'une solution aqueuse de 0,1 à 20 %), des aminoacides aliphatiques.
30 En ce qui concerne les aminoacides, il s'agit, par exemple, d'aminoacides ayant la structure ci-après :

dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène, un radical phényle, un radical indolyl-(3)-méthyle, un radical imidazolyl-(4)-méthyle, un groupe alkyle en C₁-C₁₀ ou un groupe alkyle en C₁-C₁₀ substitué par un groupe hydroxyle, par un groupe carboxyle, par un groupe alcoxy en C₁-C₆, par un groupe mercapto, par un groupe alkyl(en C₁-C₆)thio, par un groupe amino, par un groupe phényle, par un groupe hydroxyphényle, par un groupe alcanoyl(en C₂-C₆)amino ou par un groupe alcoxy(en C₁-C₆)carbonyle.

Par exemple, comme solutions injectables ou buvables, on mentionnera les formulations ci-après :

15	Acide α -lipoïque	10	%
	L-lysine	7,66	%
	Ethylènediamine	0,27	%
	Eau	82,07	%
20	Acide α -lipoïque	10	%
	L-lysine	7,66	%
	Trométamol	1	%
	Eau	81,34	%
25	Acide dihydrolipoïque	1	%
	Trométamol	0,9	%
	Ethylènediamine	0,38	%
	Eau	97,72	%
30	Acide dihydrolipoïque	1	%
	Trométamol	1,5	%
	1-2-propylèneglycol	20	%
	Amide de l'acide nicotinique	10	%
35	Eau	67,5	%

En outre, on peut ajouter des agents de conservation, des stabilisants, des substances tampons, des correcteurs de goût, des édulcorants, des colorants,
5 des anti-oxydants et des formateurs de complexes et analogues.

Comme formateurs de complexes, on envisage, par exemple : des formateurs de chélates tels que l'acide éthylènediaminotétracétique, l'acide nitrilotri-
10 acétique, l'acide diéthylènetriaminopenta-acétique, ainsi que leurs sels.

En outre, comme formateurs de complexes, entrent également en ligne de compte ceux qui renferment l'acide R- ou S- α -lipoïque dans une cavité creuse. A
15 cet égard, on mentionnera, par exemple : l'urée et la thio-urée, la cyclodextrine, l'amylose. Eventuellement, pour la stabilisation de la molécule de substance active, il convient de régler le domaine du pH à environ 6-9 à l'aide de bases ou de tampons
20 physiologiquement acceptables. En règle générale, on préfère un pH allant du plus neutre possible à un pH faiblement basique (jusqu'à 8).

Comme anti-oxydants, on utilisera, par exemple : le
25 sulfite de sodium, l'hydrogénosulfite de sodium, le métabisulfite de sodium, l'acide ascorbique, le palmitate d'ascorbyle, le myristate d'ascorbyle, le stéarate d'ascorbyle, l'acide gallique, l'ester alkylique de l'acide gallique, le butylhydroxyanisol,
30 l'acide nordihydroguaiarétique, des tocophérols, ainsi que des agents synergiques (des substances qui lient des métaux lourds par formation de complexes, par exemple, la lécithine, l'acide ascorbique, l'acide phosphorique, l'acide éthylènediaminotétracétique, les
35 citrates, les tartrates). L'addition de substances

synergiques augmente considérablement l'effet anti-oxygène des anti-oxydants.

Comme agents de conservation, on envisage, par exemple, l'acide sorbique, les esters de l'acide p-
5 hydroxybenzoïque (par exemple, des esters alkyliques inférieurs), l'acide benzoïque, le benzoate de sodium, l'alcool trichloroisobutylique, le phénol, le crésol, le chlorure de benzétonium, la chlorohexidine et les dérivés de la formaline.

10

Les composés selon l'invention, répondant à la formule générale I, possèdent, en particulier, également un effet inhibiteur de croissance contre les Rétrovirus, en particulier le virus de l'immunodéficience humaine
15 (HIV, par exemple, HIV-1, HIV-2), ainsi qu'une action activante et stimulant la croissance des cellules sanguines mononucléaires périphériques. Par exemple, les composés I ralentissent ou inhibent la multiplication des virus.

20

Comme Rétrovirus, contre lesquels sont actifs les composés/produits selon l'invention, on envisage, par exemple : les virus HIV, les Oncornavirus, les Spumavirus.

25

Par exemple, les composés de formule I possèdent une bonne activité inhibitrice de croissance sur HIV (type 1 et 2), que l'on peut détecter in vitro, par exemple, par les procédés d'essais virologiques et de biologie
30 cellulaire ci-après :

1. Essais de réduction de formation de plages de lyse
2. Essais de réduction de CPE (effet cytopathogène)
3. Détermination de la transcriptase réverse dans le
35 milieu de culture

4. Détermination de l'antigène p24 dans un milieu de culture.

C'est ainsi que, par exemple, avec une dose unique de
5 0,035 mg/ml de composé I (par exemple, l'acide α -lipoïque, racémate), on abaisse le nombre des virus infectieux (par exemple, HIV-1) dans le milieu de culture de cellules, de 100 % dans le témoin positif à 0 %. On peut déceler un effet inhibiteur de virus
10 dans ce procédé d'essai déjà à des doses très faibles, par exemple, de 0,001 mg/ml.

Comme domaine général de dose pour l'activité (essai tel que décrit ci-dessus), on envisage, par exemple :
15 0,0035-0,091 mg/ml, en particulier 0,035-0,070 mg/ml.

Pour les essais in vitro, on met en oeuvre la substance active de formule I, par exemple, dans de l'alcool benzylique faisant office de solvant.
20

Pour les expériences in vitro du comportement de répllication des Rétrovirus, en particulier de HIV, on peut mettre en oeuvre, par exemple, les substrats ci-après :
25

1. Milieu RPMI 1640 à teneur virale, par exemple, 1X liquide 041-01875 (milieu de culture de synthèse de Gibco selon Moore, Gerner et Franklin, H.A. (1967), J.A.M.A. 199 ; 519) avec
30 une concentration de 2×10^3 - 1×10^4 unités infectieuses (PFU)/ml.
2. Lignées cellulaires Jurkat Clone E6-1, Sup T1 et HeLa CT4.

Lignée cellulaire Jurkat Clone E6-1

5 Type de cellule : cellule T humaine de la
leucémie. Milieu de croissance ; RPMI 1640,
90 % ; sérum foetal de veau : 10 %.
Milieu réfrigérant : milieu de culture, 90 % ;
diméthylsulfoxyde, 10 %. Fraction de cellules
vivantes : 80 %. Caractéristiques de croissance :
10 les cellules subissent un passage tous les 2 à
3 jours. Il convient de maintenir le nombre
de cellules entre 10^5 et 10^6 cellules/ml.
Morphologie : lymphocytaire. Caryologie : non
donnée. Stérilité : bactéries et mycoplasmes,
15 négatif. Transcriptase reverse : négatif.
Propriétés spécifiques : ce clone de Jurkat-FHCRC
(Dr. Kendall Smith, Dartmouth) produit de grandes
quantités d'interleukine-2 (IL-2) suite à une
stimulation appropriée. On peut induire les
20 cellules à sécréter de l'interféron gamma et
elles sont $CD4^+$. Source : ATCC par
l'intermédiaire du Dr. Arthur Weiss. Références :
Journal of Immunology, 133:123, 1984.

25 Lignée cellulaire Sup-T1

Type de cellule : cellule T de lymphome non
Hodgkinien. Milieu de croissance : milieu McCoy
5A, 85 % ; sérum foetal de veau : 15 %.
30 Les cellules croissent sur une couche
nourricière (milieu complet contenant du sérum
humain normal à 10 % et de la gélose à 0,5 %).
Milieu de congélation, 90 % ;
diméthyl-sulfoxyde, 10 %. Fraction de cellules
35 vivantes : 80 %. Caractéristiques de croissance :

- les cellules subissent un passage lorsque la concentration cellulaire est supérieure à $5 \times 10^5/\text{ml}$. Pour le passage, on dilue la culture 1:10 à 1:20 avec un milieu de croissance frais.
- 5 Morphologie : lymphocytaire complètement mûre. Caryologie : non donnée. Stérilité : bactéries et mycoplasmes, négatif. Transcriptase reverse: négatif. Propriétés spécifiques : les cellules sont TdT positives, CALLA négatives,
- 10 DR négatives. Elles expriment les panantigènes T, elles ne possèdent pas de récepteur d'érythrocytes de mouton et expriment des titres élevés de CD4 de surface.
- 15 Source : Dr. James Hoxie. Références : Cancer Research 44 : 5657, 1984.

Lignée cellulaire Hela T4⁺

- 20 Type de cellule : type épithélial humain. Milieu de croissance : milieu de culture constitué par divers aminoacides et électrolytes pour la mise en culture de cellules épithéliales (par exemple, un milieu minimal essentiel de Dulbecco, DME),
- 25 90 % ; sérum foetal de veaux nouveau-nés: 10 %. Milieu de congélation : milieu de culture, 95 % ; glycérine 5 % ; exempt d'antibiotiques. Fraction de cellules vivantes : 80 %.
- 30 Propriétés de croissance : comme la lignée d'origine. Morphologie : analogue à la lignée d'origine. Caryologie : non donnée. Stérilité : bactéries et mycoplasmes, négatif.
- 35 Transcriptase reverse : négatif. Propriétés spécifiques : avant le transfert de gènes dont le médiateur est le Rétrovirus, avec l'ADN de CD4c,

ces cellules n'expriment pas de CD4 de surface et ne sont pas sensibles à l'infection provoquée par le virus du SIDA. Après la transfection, les cellules CD4⁺ permettent l'infection par l'intermédiaire du virus du SIDA et l'induction de syncyties. Source : Dr. Richard Axel. Références : Cell 47 : 333, 1986.

Ce qui suit concerne la réplication de HIV par l'intermédiaire de l'acide α -lipoïque in vitro.

On indique l'effet d'inhibition sur une lignée cellulaire infectée en permanence par HIV-1.

On prépare une lignée cellulaire infectée en permanence par HIV-1 :

1. On prélève des cellules négatives (non infectées) (par exemple, Molt4) hors du ballon de mise en culture contenant le milieu de culture RPMI 1640 et, dans un récipient approprié, on fait en sorte qu'elles s'écoulent par centrifugation. Comme cellules négatives, on peut utiliser fondamentalement les cellules provenant de chaque lignée cellulaire T positive, réceptrice de CD4. Par exemple, on envisage les lignées cellulaires ci-après disponibles dans le commerce : H9, Hut 78, SupT1, Jurkat, Molt4. En ce qui concerne Molt4, il s'agit, par exemple, d'une lignée cellulaire T monoclonale provenant du sang périphérique d'un cancéreux. Les lignées cellulaires T dérivent de tumeurs humaines, par exemple, de formes déterminées de leucémies. Des lignées cellulaires de ce type croissent en permanence tant qu'on les maintient dans un

- milieu nourricier correspondant et sous une concentration de CO₂, dans une étuve d'incubation à 37°C. On peut acquérir ces lignées auprès de ce que l'on appelle la "American Type Culture Collection" (ATCC).
- 5
2. Ensuite, on remet en suspension (on reprend) ces cellules Molt4 dans un milieu de culture à teneur élevée en virus (RPMI 1640 + 10 % de sérum foetal de veau), on les place dans un ballon de mise en culture et on les incube (cultive) pendant environ 12 heures dans l'étuve d'incubation à 37°C et sous une atmosphère de CO₂ à 5 %. De ce fait, une fraction des cellules (selon la concentration du virus infectieux) se trouve infectée.
- 10
- 15
3. Après 12 heures, de nouveau, on sépare les cellules par centrifugation et on les remet en suspension dans un milieu frais (RPMI 1640, exempt de virus) et on les cultive pendant environ 4 semaines dans l'étuve d'incubation.
- 20
4. En l'occurrence, on change complètement le milieu une fois par semaine (on sépare par centrifugation, on remet en suspension, etc.) et on ajoute des cellules négatives non infectées.
- 25
5. Après environ 4 semaines, 80-100 % des cellules sont infectées = lignées cellulaires infectées en permanence. On détermine l'infection, par exemple, par immunofluorescence. Les cellules ainsi infectées produisent HIV dans un domaine de titre d'environ 10,5-10,6 unités infectieuses (PFU). On traite la lignée cellulaire tumorale
- 30
- 35

(Molt4) ainsi infectée de manière permanente, pendant trois semaines, avec 70 μ g d'acide α -lipoïque/ml. En l'occurrence, tous les trois jours, on renouvelle le milieu de culture et

5 l'acide α -lipoïque et on détermine l'activité du virus dans l'essai de transcriptase réverse, de même que dans l'essai concernant la formation de plages de lyse. L'essai de

10 transcriptase réverse détermine la quantité relative de virus formé (même sur des particules exemptes d'infection), tandis que l'essai concernant la formation de plages de lyse ne peut déterminer que les unités de virus infectieuses. Le domaine de concentration choisi, de 70 μ g/ml,

15 se situe à environ 10-20 fois au-delà des taux plasmatiques que l'on mesure lors d'une posologie normale administrée par voie orale, sans effet secondaire. Le taux de prolifération ou la létalité des lymphocytes sanguins périphériques

20 n'est pas fortement influencé dans le cas de cette posologie. Comme le montrent les courbes selon la figure 1, le nombre des unités infectieuses de virus tombe déjà après trois jours à approximativement 0, ce qui correspond à

25 une réduction d'à peu près 100 %. Le nombre d'unités de virus produites ne tombe qu'à partir du sixième jour et atteint après trois semaines, une réduction de 90 %. Ces résultats démontrent la forte puissance antivirale de l'acide

30 α -lipoïque. Comme second résultat important, il faut retenir que dans le domaine de concentration de 70 μ g/ml après trois semaines, il ne se manifeste ni se dessine un développement de tolérance, ce qui est particulièrement important

35 pour un traitement de longue durée de personnes

infectées.

Si on veut comparer l'effet in vitro de l'acide
5 α -lipoïque avec d'autres agents que l'on a déjà
mis en oeuvre avec succès dans la thérapie de la
maladie du SIDA, l'interféron α s'offre à cette
comparaison. Selon toute apparence, l'effet
antiviral de cette substance se situe sur le plan
10 post-translationnel, c'est-à-dire que l'on
discute d'un effet inhibant sur ce que l'on
appelle le processus de "bourgeonnement ou
d'expulsion des virus". En conséquence, de
manière analogue à l'acide α -lipoïque,
15 l'interféron α agit sur les cellules déjà
infectées. Pour pouvoir comparer les deux
composés, on a infecté avec HIV des cellules de
Jurkat (8×10^3 PFU) fraîchement clivées et on a
ensuite ajouté, à la pipette, de l'interféron α
20 recombinant (rIF) (70 unités/ml) ou 35 ng/ml
d'acide α -lipoïque. On a mis un terme à
l'expérience après 7 jours afin de déterminer, en
particulier, la croissance de la première
génération de virus. Les deux substances ont
25 indiqué une inhibition comparable de la
réplication virale dans les cellules infectées
n'ayant pas été soumises à un prétraitement
(figures 2 et 3). Toutefois, tandis que rIF
manifeste un effet d'inhibition plus puissant
dans l'essai de transcriptase réverse [qui mesure
30 la quantité relative de virions produits
(figure 2)], l'inhibition dans l'essai concernant
la formation de plages de lyse [qui indique le
nombre exact de virions infectieux (figure 3)]
est plus nette pour l'acide α -lipoïque. La
35 combinaison des deux substances indique un effet

additif.

Dans le traitement du SIDA, on peut également combiner les composés selon l'invention, en particulier avec
5 AZT, étant donné que AZT possède un mécanisme d'action différent. AZT inhibe la transcriptase réverse et a ainsi un effet prépondérant sur des cellules non infectées. Si toutefois une cellule vient à être infectée, AZT ne peut plus inhiber la croissance du
10 virus, contrairement à l'acide α -lipoïque.

Préparation de cellules fraîchement infectées

1. Comme décrit dans le cas de la préparation d'une
15 lignée cellulaire infectée en permanence avec HIV-1, y compris le point 2.
2. On prélève des cellules dans un milieu frais et ces dernières peuvent, dès lors, être désignées
20 comme étant des cellules fraîchement infectées. A la différence de cellules infectées en permanence, beaucoup moins de cellules sont porteuses de virus et sont ainsi traitées toutefois de manière synchrone, c'est-à-dire que
25 l'on dépose la première et la deuxième génération de virus de manière relativement simultanée, environ au troisième et au septième jour dans le milieu de culture. Ces jours-là, on peut quantifier ces générations de virus (essai
30 concernant la formation de plages de lyse et essai de transcriptase réverse) et on peut les comparer. On parle également, à cet égard, d'une "cinétique à cible unique".
- 35 3. A la pipette, on ajoute de l'acide α -lipoïque.

4. On cultive les cellules pendant 7 jours, dans l'étuve d'incubation.
 5. Aux jours 4 et 7, on prélève des échantillons hors de la culture pour les soumettre à l'analyse quant à la formation de plages de lyse et à l'analyse de transcriptase reverse.
- 10 Inhibition de la réplication de HIV par l'intermédiaire de l'acide α -lipoïque in vivo

Technique opératoire

- 15 - détermination du taux d'antigènes p24 du plasma au moyen d'un "ELISA" disponible dans le commerce.
p24 désigne une protéine de structure du virus HIV.
- 20 ELISA (abréviation pour "enzyme linked immuno sorbent assay" = méthode faisant appel à un immuno-sorbant lié à une enzyme) est une technique d'essai fréquemment appliquée dans la virologie pour la détermination de protéines,
- 25 d'antigènes, etc.
- Isolation du virus avec mise en culture conjointe :
On cultive des lymphocytes de patients, conjointement avec des lymphocytes de Spender.
- 30 Après 21 jours, on mesure le virus (p24) produit par ces cellules, dans un "ELISA" (procédé classique).
- 35 - Isolation du virus sans mise en culture

- conjointe : on mesure quantitativement la production de virus (p24) provenant de 1×10^6 lymphocytes de patients, après 11 jours, à l'aide d'un "ELISA". Dans le cadre de cette méthode
- 5 normalisée, on n'ajoute pas de lymphocytes de Spender. On peut indiquer la production de virus en pg (= pico-grammes) de p24/ml/200000 cellules (méthode récemment mise au point).
- 10 - Titrage de cellules : en partant d'un nombre décroissant de lymphocytes de patients (par exemple, 10^6 , 10^5 , 10^4), on met en oeuvre une isolation de virus.
- 15 - Détermination du titre du plasma, qui indique le nombre des virus infectieux présents dans le plasma.

Résultats

- 20 On a obtenu les résultats ci-après auprès de 4 patients arrivés au stade 6 de Walter-Reed. L'application de l'acide α -lipoïque a eu lieu par perfusion d'une solution d'acide α -lipoïque ayant la
- 25 composition ci-après : 10 ml d'une solution aqueuse contiennent 250 mg d'acide α -lipoïque sous forme du sel d'éthylènediamine (= 323 mg de sel), ainsi qu'1 g de 1,2-propylèneglycol et 100 mg d'alcool benzylique.
- 30 Stades de Walter-Reed : répartition de patients infectés par HIV selon le degré de leur phénotype clinique. Au stade zéro, on ne peut déceler aucun virus HIV. Le stade 6 désigne le stade final du SIDA.

Patient 1 (K.M., 64 kg ; stade 6 de Walter-Reed)

Phase thérapeutique : 58 jours, toutefois interrompue
5 pendant deux fois 36 heures pour cause de vacances.
La dose totale s'élevait à 258,3 g, ce qui correspond
à une dose quotidienne moyenne de 4,7 g/jour. Pendant
19 jours, on a administré des doses de 3 g à moins de
6 g et pendant 18 jours, des doses de 6-8 g/jour.
10 On a réalisé la perfusion de l'acide α -lipoïque par
l'intermédiaire d'un cathéter intraveineux central
pendant 24 heures. Etant donné que, pour l'instant, on
ne peut exclure des interactions avec le Zovirax (à
cause du zona), lorsqu'on administre le Zovirax (3
15 fois, 1-2 heures/jour à chaque fois), la perfusion
d'acide α -lipoïque est interrompue.

On détermine le titre de l'antigène p24 du plasma et
on effectue des isolations de virus.

20 Au cours des mois précédent le début de la thérapie,
le titre de l'antigène p24 du plasma évoluait dans un
domaine de 0,350 ng/ml.

Quatorze jours après avoir entamé la thérapie, cette
valeur est tombée à 0,05 ng/ml ; elle a alors continué
25 à chuter jusqu'au 29ème jour (jusqu'à 0,025 ng/ml) et
elle est remontée à une valeur de 0,25 ng/ml jusqu'au
terme de la thérapie. L'isolation du virus (procédé
classique) a été positive au cours de toute la
thérapie.

30

Patient 2 (Ro., 50 kg ; Stade 6 de Walter Reed)

La phase de thérapie a duré 21 jours, pendant laquelle
on n'a administré le médicament que pendant 17 jours
35 au total. La dose globale s'élevait à 32 g. La

posologie s'est élevée à : 1 g pendant 2 jours, 3 g pendant 8 jours, 4 g pendant 1 jour.

On a effectué la détermination du titre de l'antigène p24 du plasma, l'isolation du virus avec titrage de cellules et titrage du plasma chez ce patient.

Avant de procéder au traitement, le titre de l'antigène p24 du plasma se situait à une valeur constante de 0,4 ng/ml. Cette valeur a d'abord chuté pratiquement de 10 fois. Avant le traitement, le titre des cellules se situait à 1000, c'est-à-dire que l'on ne pouvait isoler le virus qu'à partir de 10^3 cellules (procédé classique). Au cours de la thérapie, cette valeur s'est élevée de 2° logarithmique, c'est-à-dire que l'on ne pouvait plus cultiver le virus qu'à partir de 10^5 cellules. Avant d'entamer la thérapie, le titre du plasma se situait à 100. Cette valeur est tombée à 0 déjà peu de temps après le début de la thérapie.

Vers la fin de la thérapie et après avoir mis un terme à cette dernière, on constate une diminution frappante de tous les marqueurs de virus. Même l'isolation de virus s'est, à nouveau, avérée négative.

Patient 3 (Pal. ; stade 6 de Walter-Reed)

La dose globale d'acide α -lipoïque était de 104 g pendant 26 jours, au cours de la phase de thérapie qui a duré 27 jours. Pendant 2 jours, on a administré 2 g/jour, 3 g/jour pendant 2 jours, 4 g/jour pendant 1 jour, 5 g/jour pendant 2 jours et 6 g/jour pendant 3 jours. Après un jour de congé sans thérapie, on a administré 6 g/jour pendant 2 jours ; puis, on a réduit la dose à 1 g pendant 4 jours, suite à une thrombopénie croissante. Ensuite, on a administré 3 g

pendant 1 jour, 6 g/jour pendant 6 jours ; ensuite, à cause d'une nouvelle diminution de thrombocytes (effet secondaire de la daraprima), on a réduit la dose à 1 g pendant 3 jours et à 2 g/jour pendant 1 jour.

5 Ensuite, on a mis un terme à la thérapie comme prévu. Pendant 11 jours au total, on a administré la dose maximale de 6 g/jour.

Dans le cas de ce patient, on a mesuré le titre d'antigène p24 du plasma (toujours négatif), on a effectué des isolations de virus, ainsi que des titrages de plasma (toujours négatifs).

10

Avant d'entamer la thérapie, la production d'antigènes se situait, en pg/ml/200000 cellules, à environ 10.

15 Cette valeur a doublé au cinquième jour de la thérapie, pour retomber alors à 0 de manière continue, jusqu'au 28ème jour. Au terme de la thérapie, cette valeur s'est remise à croître lentement.

20 Patient 4 (Pag., 75 kg ; stade 6 de Walter-Reed)

Phase de thérapie : 19 jours. Dose globale en acide α -lipoïque : 82,75 g. On a commencé la thérapie le 22.05.1990 avec perfusion d'acide α -lipoïque pendant

25 20-24 heures/jour. Dose : 2 jours, 2 g ; 9 jours, 4 g ; 1 jour, 3 g ; 1 jour, 2,75 g ; 3 jours, 6 g ; 1 jour, 7 g ; 2 jours, 6 g.

L'administration a lieu sous forme d'une perfusion pendant 20-24 heures avec une pause de 1 fois 1/2

30 jour.

L'ensemble des paramètres (titre de l'antigène p24 du plasma, l'isolation de virus avec le titrage de cellules (titrage du plasma) se sont avérés positifs chez ce patient et ont été mesuré au cours de la

35 thérapie.

Le titre de l'antigène p24 du plasma qui, peu avant de procéder à la thérapie et au début de cette dernière, évoluait à des valeurs autour de 0,070 ng/ml, est tombé à 18. Pendant les jours auxquels on a procédé à la thérapie, la valeur est tombée à 0,005 ng/ml. Au terme de la thérapie, le titre a, à nouveau, atteint les valeurs de départ.

La production de p24/ml/200000 cellules se situait, peu avant la thérapie, à 8 pg/ml. Jusqu'à la fin de la thérapie, cette valeur a diminué de 75 % et n'a pas non plus fortement augmenté au terme de la thérapie. A ce moment, le patient était soumis, en outre, à une thérapie par AZT. Le titre du plasma qui se situait à 10 avant d'entamer la thérapie, est tombé à 0 au cours de la thérapie pour ensuite, se stabiliser à 1 au terme de la thérapie et suite à celle-ci. Avant d'entamer la thérapie, on pouvait nettement détecter des virus à partir de 2×10^6 cellules. Au terme de la thérapie, on ne pouvait plus guère détecter de virus (dans le domaine actuel). Après avoir mis un terme à la thérapie, les résultats se sont, à nouveau, détériorés.

En résumé, il se dégage le résultat ci-après :

dans le cadre d'une thérapie faisant appel à l'acide thioctique, des titres de l'antigène p24 du plasma nettement positifs (cas 1 et 2) ont chuté en un court laps de temps (environ 15 jours) à moins 1/10 de leurs valeurs de départ.

En ce qui concerne les isolations de virus à partir des lymphocytes de patients, on a pu constater, dans trois cas (cas 2, 3 et 4), une production de virus nettement diminuée au cours de la thérapie. Chez deux patients (cas 2 et 3), le résultat s'est même avéré tout à fait négatif. De même, au cours de la

thérapie, des titres de plasma positifs sont tombés à 0 (cas 2 et 4).

Ces résultats indiquent que, dans le cas de patients qui présentent des marqueurs virologiques nettement
5 mesurables et que l'on soumet à une thérapie par l'acide thioctique, une amélioration prononcée des paramètres se manifeste et partant, dans le cas d'un traitement à longue durée avec l'acide α -lipoïque, on peut escompter un effet positif quant à l'aspect
10 global de la maladie.

On peut comparer, le plus facilement, l'orientation d'action des composés 1 selon l'invention, quant à leur effet antirétroviral avec l'effet de la substance
15 active médicamenteuse connue Immuthiol (diéthylldithiocarbonate de sodium) ; toutefois, contrairement à cette dernière, par exemple, les substances actives I répriment beaucoup plus nettement l'effet cytopathogène (CPE), en particulier, lorsqu'on ajoute
20 les substances après infection des cellules.

Comme indications pour les composés I, on envisage, par exemple : le traitement thérapeutique de personnes infectées par HIV, aussi bien asymptomatiquement que symptomatiquement malades, à tous les stades du
25 syndrome immunodéficitaire acquis (SIDA) selon la classification internationale habituelle. Il n'y a pas de contre-indications.

Quantités posologiques et formes d'application que
30 l'on peut envisager en dehors de celles déjà mentionnées, en particulier, dans le cadre d'une utilisation pour lutter contre des Rétrovirus (en particulier le SIDA):

En règle générale, pour cette application, les préparations pharmaceutiques contiennent entre 50 mg et 3 g, comme dose posologique unitaire, de préférence de 100 mg à 1 g, en particulier de 400 mg ou de 500 mg à 1 g du composant actif de formule I selon l'invention (de préférence l'acide thioctique ou l'acide dihydrolipoïque). Les taux d'efficacité/kg de poids du corps, que l'on obtient, doivent se situer entre 3,5 et 200 mg, de préférence entre 7 et 100 mg, en particulier entre 35 et 70 mg/kg de poids du corps. La libération de la substance active I (c'est-à-dire le composé de formule I) hors des préparations, doit être lente. Ceci vaut également pour le constituant b dans le cas de combinaisons.

15

On peut effectuer l'administration, par exemple, sous forme de comprimés, de capsules, de pilules, de dragées, d'aérosols ou sous forme liquide.

20 Comme formes d'application liquides, on envisage, par exemple, des solutions alcooliques ou aqueuses, ainsi que des suspensions et des émulsions.

Des formes d'application préférées sont, par exemple, 25 des comprimés qui contiennent entre 100 mg et 2 g de substance active ou encore des solutions qui contiennent entre 10 mg et 0,2 g/ml de liquide de substance active.

30 La dose posologique individuelle de substance active de formule I peut se situer, par exemple :

a) dans des formes médicamenteuses administrées par voie orale, entre 100 mg et 3 g, de préférence 35 de 200 mg à 1 g, en particulier de 400 mg à 1 g.

- b) dans le cas de formes médicamenteuses administrées par voie parentérale (par exemple, par voie intraveineuse, par voie intramusculaire), entre 100 mg et 12 g, de préférence, entre 200 mg et 6 g, en particulier de 500 mg à 6 g.
- c) dans le cas de formes médicamenteuses destinées à l'inhalation (solutions ou aérosols), entre 100 mg et 2 g, de préférence entre 200 mg et 1 g.

On peut administrer les doses selon a) à c), par exemple, 1 à 6 fois, de préférence 1 à 4 fois par jour ou encore sous forme d'une perfusion, par exemple, à l'aide d'une "pompe à perfusion" (il s'agit d'un appareil de perfusion destiné à un dosage précis d'heure en heure d'une substance active dissoute).

La dose quotidienne de substance active de formule I chez l'être humain, se situe, par exemple, pour une application par voie parentérale, dans le domaine de 40-80 mg, de préférence de 40-60 mg/kg de poids (par exemple, par perfusion intraveineuse pendant 24 heures). Lors d'une application prolongée, on peut éventuellement augmenter la dose, par exemple, aller jusqu'à 160 mg/kg de poids par 24 heures. Dans le cas d'une application par voie orale, la dose quotidienne peut se situer, par exemple, entre 40 et 120 mg/kg de poids du corps (dans le cas d'une application prolongée, on peut également envisager des augmentations allant jusqu'à 160 mg ou même 200 mg/kg de poids du corps et par jour) ; la dose individuelle se situe, par exemple, à 16-20 mg/kg de poids, cette dose étant administrée de manière avantageuse, 4 fois par jour. De préférence, la dose quotidienne en

substance active de formule I s'élève à 4-6 g : les médicaments contiennent par conséquent, de préférence 1-1,5 g de composé I dans une formulation galénique, une telle dose étant administrée, de préférence, en 4
5 fois.

Quant au traitement, on peut, par exemple, recommander l'administration trois fois par jour de 1 à 4 comprimés ayant une teneur de 50 mg à 2 g, de
10 préférence de 400 mg ou de 500 mg à 2 g de substance active ou, par exemple, dans le cas d'injections par voie intraveineuse, 1 à 4 fois par jour, l'administration d'une ampoule/flacon de perfusion d'une contenance de 1 à 500 ml, ayant une teneur de
15 200 mg à 6 g, en particulier de 500 mg à 6 g de substance active. Dans le cas d'une administration par voie orale, la dose quotidienne minimale est, par exemple, de 300 mg ; la dose quotidienne maximale, dans le cas d'une administration par voie orale, ne
20 doit pas dépasser 12 g.

- Les quantités de dose indiquées se rapportent, chaque fois, aux acides libres de formule I. Si on utilise les composés I sous forme de leurs
25 sels, il convient d'augmenter les posologies-domaines posologiques indiqués, de manière correspondante au poids moléculaire le plus élevé -

30 Pour la combinaison des substances actives de formule I (par exemple, l'acide α -lipoïque) avec le composant b), par exemple, AZT, on peut mélanger les deux composants, à chaque reprise, dans un rapport allant de 1-100 à 100-1 de fractions équimolaires de
35 substance active, en particulier dans un rapport

allant de 1-10 à 10-1, de préférence dans un rapport allant de 1-3 à 3-1 fractions.

Dans le cas d'une combinaison de substances actives de formule I (par exemple, l'acide α -lipoïque et
5 l'interféron α), les deux composants peuvent se présenter, par exemple, dans le rapport ci-après :
50 mg - 6 g de composé I (composant a) pour 8×10^6 -
1 $\times 10^5$ unités enzymatiques d'interféron α , en
particulier 0,5 - 3 g de composant I pour 1 - 4×10^6
10 unités enzymatiques d'interféron α .

Dans la combinaison constituée par les substances actives I et d'autres composants selon b), les deux composants peuvent se présenter sous forme d'un
15 mélange. Toutefois, en règle générale, les composants se présentent séparément l'un de l'autre dans une formulation galénique ; en l'occurrence, on mentionnera les formulations galéniques connues, destinées à cet effet : par exemple, un composant sous
20 forme de comprimés ou de comprimés laqués, l'autre composant sous forme de poudre, les deux se trouvant dans une capsule et inversement ; un composant sous forme de pastilles, l'autre sous forme de poudre, de dragées ou de comprimés et inversement, les deux
25 formes étant présentes, par exemple, dans une capsule ou encore sous forme de comprimés enrobés ou à plusieurs couches. A cet effet, on se réfèrera, par exemple, au livre de Karl Thoma, Arzneimittelstabilität, Frankfurt 1978, par exemple,
30 pages 207 et suivantes.

Toutefois, la combinaison selon l'invention peut également se présenter sous forme d'un produit dans lequel les deux substances actives individuelles se
35 présentent, chaque fois, dans des formulations

complètement séparées l'une de l'autre ; en particulier, le composant b et également les deux composants (a et b) sont contenus dans des ampoules et/ou des flacons de perfusion, de telle sorte que
5 l'on puisse également réaliser une administration séparée ou encore décalée dans le temps.

Si on se trouve en présence de telles formulations complètement séparées, on les règle l'une par rapport
10 à l'autre et elles contiennent les substances actives individuelles dans l'unité posologique, dans les mêmes quantités et les rapports pondéraux correspondants dans lesquels elles peuvent se présenter dans le mélange combiné.

15

Dans le cas d'un produit destiné à l'application séparée, il est également possible de ne pas administrer simultanément les deux partenaires de la combinaison. Dans de tels cas, on peut administrer,
20 par exemple, simultanément la substance active I sous forme de perfusion (dose, par exemple : 2-5 g/jour) et l'autre composant b (dose, par exemple : 50 - 800 g ou $1 - 8 \times 10^6$ unités enzymatiques, de préférence, par voie intramusculaire) ou encore sous forme de
25 perfusion par jour ou bien on peut administrer simultanément la substance active I, par exemple, 4 fois par jour (dose individuelle, par exemple : 0,5 - 2 g) et l'autre composant b (dose, par exemple : 50 - 200 mg ou $0,5 - 3 \times 10^6$ unités enzymatiques). On
30 peut alors poursuivre, par exemple, avec 1 à 3 doses supplémentaires de composant b (par exemple, entre 50-200 mg ou $0,5 - 3 \times 10^6$ unités enzymatiques) avec un décalage correspondant de 6 et/ou 12 heures.

De préférence, les préparations/produits selon l'invention peuvent également contenir des vitamines supplémentaires, en particulier la vitamine B1 et/ou la vitamine E.

5

La toxicité aiguë de l'acide α -lipoïque chez la souris (exprimée par la DL 50 mg/kg ; procédé selon Miller et Tainter : Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57 (1944) 261) se situe, par exemple, dans le cas d'une
10 application par voie orale, au-delà de 400 mg/kg de poids du corps, celle de l'acide dihydrolipoïque se situant au-delà de 200 mg/kg de poids du corps de souris.

15 Exemples

Exemple 1

Comprimés contenant 50 mg d'acide S- ou R- α -lipoïque

20

On triture uniformément 250 g d'acide S- α -lipoïque avec 750 g de cellulose microcristalline. Après tamisage du mélange, on ajoute 250 g d'amidon (amidon 1500/Colorcon), 732,5 g de lactose, 15 g de stéarate
25 de magnésium et 2,5 g de dioxyde de silicium fortement dispersé et on presse le mélange en comprimés pesant 400,0 mg.

Un comprimé contient 50 mg d'acide S- α -lipoïque.

30

De la même manière, on peut préparer des comprimés contenant 50 mg de l'acide R- α -lipoïque lorsque, au lieu de 250 g d'acide S- α -lipoïque, on met en oeuvre la même quantité d'acide R- α -lipoïque.

35

Eventuellement, on peut munir les comprimés, conformément à des procédés habituels, d'un recouvrement pelliculaire soluble dans le suc gastrique ou perméable au suc gastrique.

5

Exemple 2

Ampoules contenant 50 mg d'acide S- ou R- α -lipoïque sous forme de sel de trométamol, dans une quantité de
10 2 ml.

Tout en agitant, conjointement avec 352,3 g de trométamol (2-amino-2-(hydroxyméthyl)-1,3-propane-
diol), on dissout 250 g d'acide S- α -lipoïque dans un
15 mélange constitué de 9 litres d'eau à des fins d'injection et de 200 g de 1,2-propylèneglycol. On complète la solution à 10 litres avec de l'eau pour injection et ensuite, on filtre à travers un filtre membraneux ayant une grosseur de pores de 0,2 μ m, muni
20 d'un premier filtre en fibres de verre. Dans des conditions aseptiques, on remplit les ampoules stérilisées de 2 ml avec le filtrat jusqu'à 2 ml.

Une ampoule contient, dans 2 ml de solution pour
25 injection, 50 mg d'acide S- α -lipoïque sous forme de sel de trométamol.

De la même manière, on peut préparer des ampoules contenant l'acide R- α -lipoïque lorsque, au lieu de 250
30 g d'acide S- α -lipoïque, on met en oeuvre la même quantité d'acide R- α -lipoïque.

Exemple 3

Ampoules contenant 250 mg d'acide dihydrolipoïque dans
5 10 ml d'une solution pour injection.

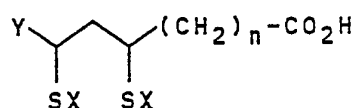
On dissout 60 g de trométamol et 1 g de sel disodique
de l'acide éthylènediaminetétracétique dans 1,8 l
d'eau pour injection. On fait passer de l'azote sur
10 la solution pendant 30 minutes. Tout en poursuivant
le traitement gazeux avec de l'azote, on dissout 2 g
de disulfite de sodium dans le mélange et ensuite, 50
g d'acide dihydrolipoïque. On complète la solution
jusqu'à un volume de 2 litres avec de l'eau pour
15 injection, qui a été traitée avec de l'azote. Après
avoir soigneusement mélangé, on filtre la solution à
travers un filtre membraneux ayant une grosseur de
pores de 0,2 μm et on remplit des ampoules, jusqu'à
obtenir un volume de remplissage de 10 ml, avec le
20 filtrat, dans des conditions aseptiques et après avoir
procédé à un traitement préalable et ultérieur avec de
l'azote.

Une ampoule contient 250 mg d'acide dihydrolipoïque
25 sous forme de sel de trométamol, dans 10 ml de
solution.

REVENDICATIONS

1. Médicaments contenant au moins un composé de
formule I

5



I

10

dans laquelle X représente un atome d'hydrogène
ou bien les deux X représentent une liaison
simple entre les deux atomes de soufre ;
Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe
alkyle en C₁-C₆ et n représente un chiffre de 1 à
10 ou ses sels thérapeutiquement utilisables, à
l'exception de l'acide α -lipoïque et de l'acide
dihydrolipoïque, **caractérisés en ce que** l'unité
posologique pour des préparations solides ou
semi-solides contient de 20 mg à 6 g, en
particulier de 50 mg à 2 g, de préférence de
100 mg à 1 g de quantité totale de la substance
active I ou **en ce qu'il** s'agit de solutions, de
suspensions ou d'émulsions qui contiennent de 0,2
mg à 800 mg/ml, de préférence de 10 mg à 500 mg,
en particulier de 40 mg à 200 mg/ml de quantité
totale de la substance active I ou d'un de ses
sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Médicaments contenant l'acide α -lipoïque,
caractérisés en ce que l'unité posologique pour
des préparations solides ou semi-solides contient

35

- de 51 mg à 6 g, en particulier de 100 mg à 2 g, de préférence de 200 mg à 1 g d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ou **en ce qu'il s'agit de solutions** pour injection qui contiennent de 26 mg à 500 mg/l, de préférence de 50 mg à 200 mg, en particulier de 100 mg/ml d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou encore, **en ce qu'il s'agit de solutions, de suspensions ou d'émulsions** buvables qui contiennent de 0,2 mg à 500 mg/ml, de préférence de 1 mg à 50 mg/ml, en particulier de 5 mg à 10 mg/ml d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
3. Médicaments contenant l'acide dihydrolipoïque, **caractérisés en ce que** l'unité posologique pour des préparations solides ou semi-solides contient de 601 mg à 6 g, en particulier de 610 mg à 2 g, de préférence de 650 mg à 1 g d'acide dihydrolipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ou **en ce qu'il s'agit de solutions, de suspensions ou d'émulsions** qui contiennent de 182 mg/ml à 1137 mg/ml, de préférence de 200 mg/ml à 1000 mg/ml, en particulier de 300 mg/ml à 500 mg/ml d'acide dihydrolipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
4. Médicaments selon une ou plusieurs des revendications précédentes, **caractérisés en ce que** les médicaments contiennent, comme substance active, au moins un composé de formule I et contiennent, en outre, des agents de support, des agents auxiliaires, des stabilisateurs, des unisseurs et/ou des diluants pharmaceutiques

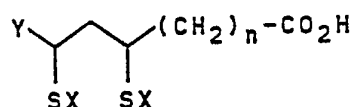
habituels.

5. Médicaments selon la revendication 4,
caractérisés en ce que des solutions qui
 5 contiennent, comme substance active, au moins un
 composé de formule I, contiennent des
 stabilisateurs et/ou des unisseurs.

6. Médicaments selon la revendication 5,
 10 **caractérisés en ce que**, comme stabilisateurs ou
 unisseurs, on utilise les substances ci-après :
 des alcools aliphatiques en C₂-C₄ qui contiennent
 un, deux ou trois groupes hydroxyle, des
 polyéthylèneglycols de poids moléculaires allant
 15 de 200 à 600 ; des amides organiques habituels
 physiologiquement acceptables, des α-aminoacides
 naturels, des amines aliphatiques, l'hydroxy-
 éthylthéophylline, le trométamol et l'éther
 monométhylque de diéthylèneglycol.

7. Procédé pour la préparation d'un médicament,
caractérisé en ce qu'on met en oeuvre au moins un
 composé de formule I

25

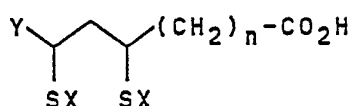


I

- dans laquelle X représente un atome d'hydrogène
 30 ou bien les deux X représentent une liaison
 simple entre les deux atomes de soufre ;
 Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe
 alkyle en C₁-C₆ et n représente un chiffre de 1 à
 10 ou ses sels thérapeutiquement utilisables, à
 35 l'exception de l'acide α-lipoïque et de l'acide

dihydrolipoïque, avec des substances de support et/ou des diluants ou d'autres substances auxiliaires pharmaceutiques habituelles pour obtenir des préparations pharmaceutiques ou bien on les façonne en une forme thérapeutiquement utilisable.

8. Procédé pour la préparation d'un médicament, caractérisé en ce qu'on met en oeuvre au moins un composé de formule I



I

dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou bien les deux X représentent une liaison simple entre les deux atomes de soufre ; Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ et n représente un chiffre de 1 à 10 ou ses sels thérapeutiquement utilisables, à l'exception de l'acide α-lipoïque et de l'acide dihydrolipoïque, avec des substances de support et/ou des diluants ou encore d'autres substances auxiliaires pharmaceutiques habituelles pour obtenir des préparations pharmaceutiques ou bien on les façonne en une forme thérapeutiquement utilisable, l'unité posologique pour des préparations solides ou semi-solides contenant de 20 mg à 6 g, de préférence de 50 mg à 2 g, en particulier, de 100 mg à 1 g de quantité totale de la substance active I ou encore, en ce qu'il s'agit de solutions, de suspensions ou d'émulsions qui contiennent de 0,2 mg à 800 mg/ml, en particulier de 10 mg à 500 mg, de

préférence de 100 mg à 200 mg/ml de quantité totale de la substance active I ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 9. Procédé pour la préparation d'un médicament, caractérisé en ce qu'on met en oeuvre l'acide α -lipoïque ou l'acide dihydrolipoïque avec des substances de support et/ou des diluants ou encore d'autres substances auxiliaires
- 10 pharmaceutiques habituelles pour obtenir des préparations pharmaceutiques ou bien on les façonne pour obtenir une forme thérapeutiquement utilisable, l'unité posologique pour des préparations solides ou semi-solides, dans le cas
- 15 de l'acide α -lipoïque, contenant de 51 mg à 6 g, de préférence de 100 mg à 2 g, en particulier de 200 mg à 1 g d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou encore, en ce qu'il s'agit, dans le cas de l'acide
- 20 α -lipoïque, de solutions pour injection qui contiennent de 26 mg à 500 mg/ml, de préférence de 50 mg à 200 mg, en particulier de 100 mg/ml d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou encore, en ce
- 25 qu'il s'agit de solutions, de suspensions ou d'émulsions buvables qui contiennent de 0,2 mg à 500 mg/ml, de préférence, de 1 mg à 50 mg/ml, en particulier de 5 mg à 10 mg/ml d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement
- 30 acceptables, et dans lequel l'unité posologique pour des préparations solides ou semi-solides, dans le cas de l'acide dihydrolipoïque, contient de 601 mg à 6 g, en particulier de 610 mg à 2 g, de préférence de 650 mg à 1 g d'acide dihydro-
- 35 lipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement

acceptables ou en ce qu'il s'agit de solutions, de suspensions ou d'émulsions qui contiennent de 182 mg/ml à 1137 mg/ml, de préférence de 200 mg/ml à 1000 mg/ml, en particulier de 300 mg/ml à 500 mg/ml d'acide dihydrolipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10. Procédé pour la préparation d'un médicament, caractérisé en ce qu'on mélange un composé de formule I ou un de ses sels pharmaceutiquement utilisables, avec une ou plusieurs des substances ci-après : des amidons, la cyclodextrine, l'urée, la cellulose, des dérivés de la cellulose, le lactose, la formaline-caséine, des amidons modifiés, le stéarate de magnésium, l'hydrogénéophosphate de calcium, l'acide silicique, le talc; on granule ou on pastille le mélange obtenu, éventuellement avec une solution aqueuse ou alcoolique qui peut contenir, comme constituant, de la gélatine, des amidons, de la polyvinylpyrrolidone, un copolymère de vinylpyrrolidone-acétate de vinyle et/ou du mono-oléate de polyoxyéthylène-sorbitanne ; on homogénéise les granulés ou les pastilles éventuellement avec une ou plusieurs des substances auxiliaires mentionnées ci-dessus et on presse le mélange en comprimés ou on en remplit des capsules ou encore on remplit des sachets avec les granulés ou les pastilles, les comprimés, les capsules ou les sachets contenant, dans l'unité posologique,

- 5 a) lorsqu'il s'agit de composés de formule I, à l'exception de l'acide α -lipoïque et de l'acide dihydrolipoïque, de 20 mg à 6 g, en particulier, de 50 mg à 2 g, de préférence de 100 mg à 1 g de quantité totale de la substance active I ou d'un de ses sels ;
- 10 b) lorsqu'il s'agit de l'acide α -lipoïque, de 51 mg à 6 g, en particulier de 100 mg à 2 g, de préférence de 200 mg à 1 g d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels ;
- 15 c) lorsqu'il s'agit de l'acide dihydrolipoïque, de 601 mg à 6 g, en particulier de 610 mg à 2 g, de préférence de 650 mg à 1 g d'acide dihydrolipoïque ou d'un de ses sels.
- 20 11. Procédé pour la préparation d'un médicament, caractérisé en ce que, pour obtenir un mélange, on homogénéise et/ou on émulsionne un composé de formule I ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables à une température allant de 20 à
- 25 120°C, éventuellement en présence d'un et/ou de plusieurs émulsifiants et/ou formateurs de complexes, avec au moins une des substances ci-
- 30 après : l'eau, la glycérine, la paraffine, la vaseline, un alcool aliphatique contenant 12 à 25 atomes de carbone, des acides monocarboxyliques aliphatiques contenant 15 à 20 atomes de carbone,
- 35 le monopalmitate de sorbitanne, des esters d'acides gras de polyoxyéthylèneglycol, un alcool aliphatique à bas poids moléculaire mono- ou polyvalent, un glycéride d'acide gras, la cire, la silicone, le polyéthylèneglycol, un tel

mélange représentant une préparation apte à l'enduction et contenant :

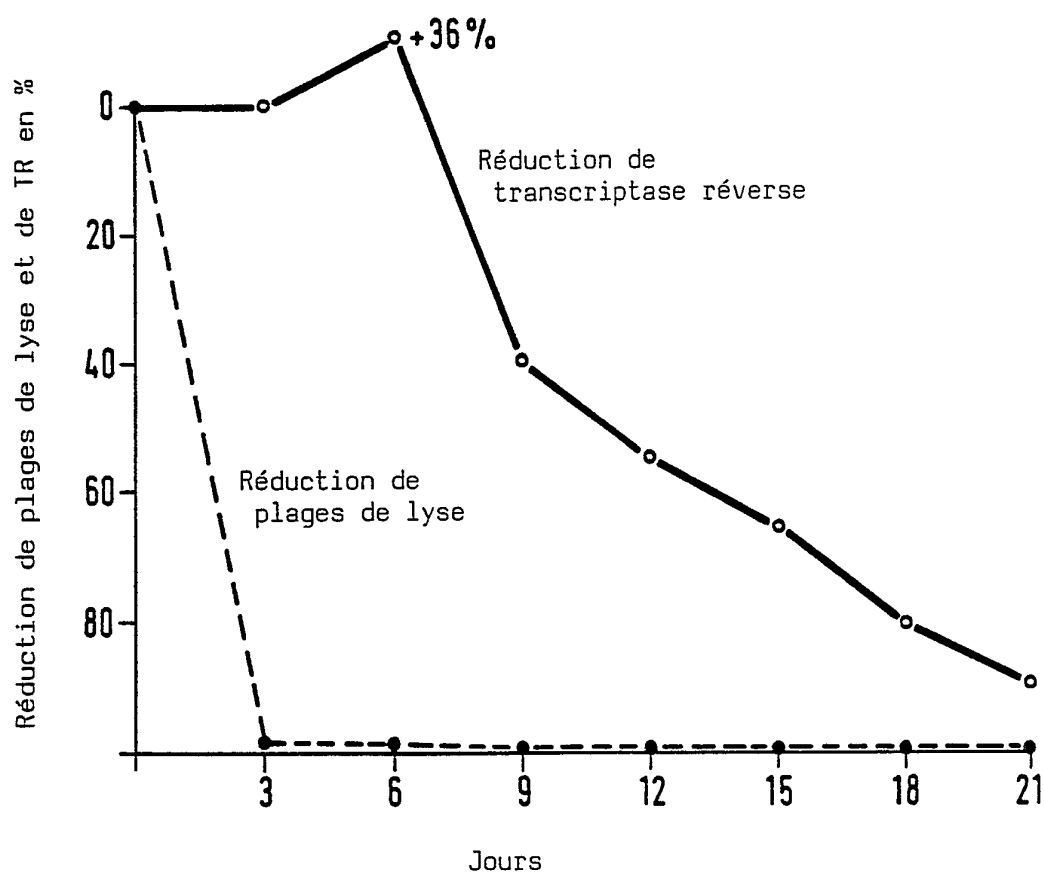
- 5 a) lorsqu'il s'agit de composés de formule I, à l'exception de l'acide dihydrolipoïque, de 0,1 à 50 % en poids, en particulier de 0,5 à 20, de préférence de 1 à 10 % en poids de quantité totale de la substance active I (y compris de l'acide α -lipoïque) ou d'un de ses sels ;
- 10
- b) lorsqu'il s'agit de l'acide dihydrolipoïque, de 21 à 99, en particulier de 25 à 70, de préférence, de 30 à 40 % en poids d'acide dihydrolipoïque ou d'un de ses sels.
- 15
12. Procédé pour la préparation d'un médicament, **caractérisé en ce qu'on** dissout un composé de formule I ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables à des températures allant de 20 à 100°C, éventuellement en présence d'un formateur de complexe et/ou d'un émulsionnant, dans de l'eau, dans des alcools physiologiquement acceptables, dans du diméthylsulfoxyde, dans de l'oxyde de polyéthylène ou dans des huiles ou encore dans des mélanges de ces derniers, et on complète éventuellement la solution ainsi obtenue avec une quantité d'eau, d'alcool, de diméthylsulfoxyde, d'oxyde de polyéthylène ou d'huile,
- 20
- 25
- 30 telle que la solution finale, la suspension finale ou l'émulsion finale contienne :

- 5 a) lorsqu'il s'agit de composés de formule I, à l'exception de l'acide α -lipoïque et de l'acide dihydrolipoïque, de 0,2 mg à 800 mg/ml, en particulier de 10 mg à 500 mg, de préférence de 100 mg à 200 mg/ml de quantité totale de la substance active I ou d'un de ses sels ;
- 10 b) lorsqu'il s'agit de solutions pour injection de l'acide α -lipoïque, de 26 mg à 500 mg/ml, en particulier de 50 mg à 200 mg, de préférence, de 100 mg/ml d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels ;
- 15 c) lorsqu'il s'agit de solutions, de suspensions ou d'émulsions buvables de l'acide α -lipoïque, de 0,2 mg à 500 mg/ml, de préférence de 1 mg à 50 mg/ml, en
- 20 particulier, de 5 mg à 10 mg/ml d'acide α -lipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ;
- 25 d) lorsqu'il s'agit de l'acide dihydrolipoïque, de 182 mg/ml à 1137 mg/ml, de préférence de 200 mg/ml à 1000 mg/ml, en particulier de 300 mg/ml à 500 mg/ml d'acide dihydro-lipoïque ou d'un de ses sels pharmaceutiquement utilisables.
- 30
13. Procédé pour la préparation d'un médicament, selon une ou plusieurs des revendications précédentes concernant le procédé, **caractérisé en ce qu'on met en oeuvre la préparation de ces**
- 35 médicaments qui contiennent, comme substance

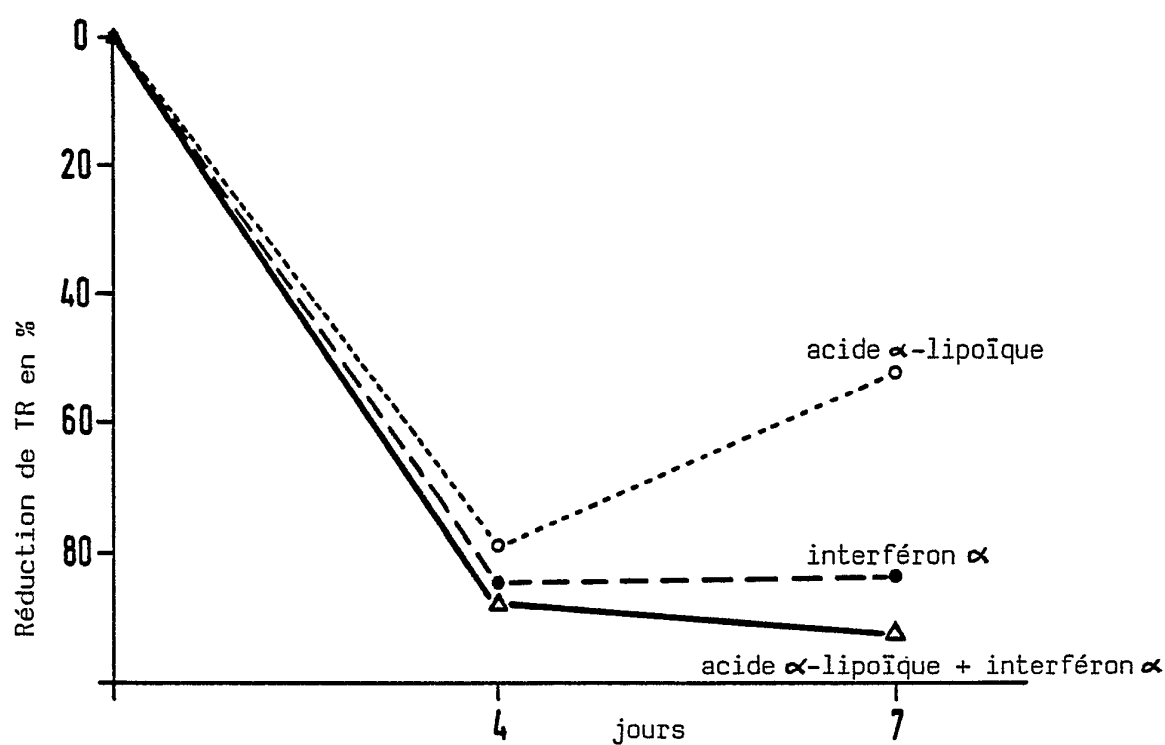
active, au moins un composé de formule I, en ajoutant une quantité supplémentaire de stabilisateurs et/ou d'unisiseurs habituels.

- 5 14. Procédé pour la préparation d'un médicament,
selon une ou plusieurs des revendications
précédentes concernant le procédé, **caractérisé en**
ce qu'on ajoute, lors de la préparation, comme
10 stabilisateurs ou unisiseurs, les substances ci-
après : des alcools aliphatiques en C₂-C₄ qui
contiennent un, deux ou trois groupes hydroxyle,
des polyéthylèneglycols de poids moléculaires
allant de 200 à 600; des amides organiques
habituels physiologiquement acceptables, des
15 α -aminoacides naturels, des amines aliphatiques,
l'hydroxyéthylthéophylline, le trométamol et
l'éther monométhylique de diéthylèneglycol.
- 20 15. Médicament selon une ou plusieurs des
revendications précédentes, **caractérisé en ce**
qu'il contient, en outre, des vitamines, de
préférence des vitamines B₁ et/ou E.

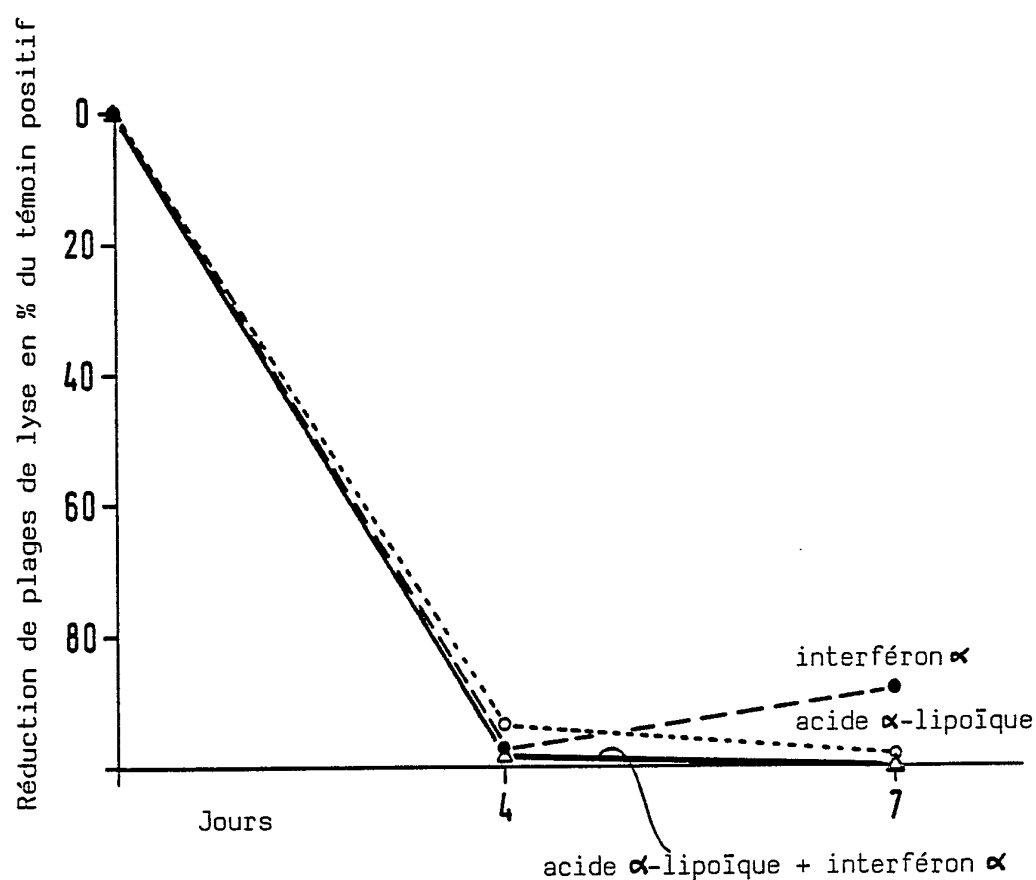
Réduction de plages de lyse et de transcriptase réverse

**Fig. 1**

Influence de l'acide α -lipoïque (70 $\mu\text{g/ml}$) sur des cellules Molt-4 infectées en permanence. La réduction quant à la valeur numérique de la transcriptase réverse et à celle des plages de lyse est donnée en % du témoin positif.

**Fig: 2**

Influence de l'acide α -lipoïque (35 $\mu\text{g/ml}$) en combinaison avec de l'interféron α recombinant (70 unités enzymatiques/ml) sur des cellules Jurkat fraîchement infectées. La réduction quant à la valeur numérique de la transcriptase reverse est indiquée en % du témoin positif.

**Fig. 3**

Influence de l'acide α -lipoïque (35 $\mu\text{g/ml}$) en combinaison avec de l'interféron α recombinant (70 unités enzymatiques/ml) sur des cellules Jurkat fraîchement infectées. La réduction quant à la valeur numérique des plages de lyse est indiquée en % du témoin positif.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 9001049
BO 2660

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X,Y	EP-A-0 318 891 (ASTA PHARMA AG) * Colonne 1, alinéas 1,2; colonne 3, lignes 3-44; revendications * ---	1-14,24	A 61 K 31/19 A 61 K 31/385
Y	STN FILE SERVER (KARLSRUHE) BASE CA & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 87, résumé no. 90686; A. KOSHIRO et al.: "Studies on the incompatibility of parenteral solutions: (V). Incompatibility of two kinds of polygelatin preparations", & KYUSHU YAKUGAKKAI KAIHO (KYYKBN); 76; VOL. 30,; PP. 57-66 * Résumé entier * ---	1-14,24	
X	STN FILE SERVER (KARLSRUHE) BASE CA & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, résumé no. 62675; & JP-A-89 203 336 (TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD) * Résumé entier * ---	1-14,24	
A	FR-A-2 110 465 (RICHARDSON-MERRELL S.p.A.) * Page 2, lignes 17-22,32-39 * ---	1-14,24	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
E	EP-A-0 427 247 (ASTA PHARMA AG) * Colonne 4, lignes 6-50; colonnes 11,12; revend. * ---	1-14,24	A 61 K
P,X	EP-A-0 382 066 (ASTA PHARMA AG) * Page 2, lignes 35-43; page 8, exemples 1,2,3; revend. * -----	1-14,24	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
06-11-1991		BERTE M.J.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 9001049
BO 2660

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 19/11/91
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0318891	07-06-89	DE-A- 3840076	15-06-89
FR-A- 2110465	02-06-72	AU-A- 3460571	19-04-73
		BE-A- 773910	31-01-72
		DE-A- 2150900	20-04-72
		GB-A- 1310658	21-03-73
		NL-A- 7114199	18-04-72
EP-A- 0427247	15-05-91	DE-A- 4035442	16-05-91
		JP-A- 3169813	23-07-91
EP-A- 0382066	16-08-90	AU-A- 4936890	16-08-90
		CA-A- 2009593	09-08-90
		DE-A- 4002706	16-08-90
		JP-A- 2240018	25-09-90