



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 697**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 31/385** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03732496 .9**  
96 Fecha de presentación : **28.05.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1507515**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.02.2005**

54 Título: **Composición pulverulenta capaz de fluir, que contiene (derivados de) ácido  $\alpha$ -lipónico.**

30 Prioridad: **29.05.2002 DE 102 23 882**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.05.2011**

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

72 Inventor/es: **Schuhbauer, Hans;**  
**Drexel, Claus-Peter;**  
**Fairow, Herbert, Clinton y**  
**Krimmer, Hans-Peter**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 359 697 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición pulverulenta capaz de fluir, que contiene (derivados de) ácido  $\alpha$ -lipónico

Son objeto del presente invento una composición pulverulenta capaz de fluir, que contiene (derivados de) ácido  $\alpha$ -lipónico, un procedimiento para su preparación y su utilización.

5 El ácido  $\alpha$ -lipónico (ácido tioctico, ácido 1,2-ditiolano-3-pentanoico) es conocido desde hace aproximadamente 50 años como un factor de crecimiento en microorganismos, pero él se presenta en forma del enantiómero R-(+) en pequeñas concentraciones también en plantas y animales superiores. El ácido  $\alpha$ -lipónico actúa fisiológicamente en medios hidrófilos y lipófilos como una coenzima de la descarboxilación por oxidación de ácidos  $\alpha$ -cetocarboxílicos (p.ej. el piruvato,  $\alpha$ -cetoglutarato). Además, el ácido  $\alpha$ -lipónico participa también como un cofactor en la degradación de determinados aminoácidos. Además de esto, él contribuye en la regeneración de la vitamina C, de la vitamina E, del glutatión y de la coenzima Q10. Además, el ácido  $\alpha$ -lipónico y su correspondiente partícipe redox, el ácido dihidrolipónico, tienen unas propiedades fuertemente antioxidantes y a veces también prooxidantes; con frecuencia el ácido  $\alpha$ -lipónico es designado por lo tanto como un "agente antioxidante universal". Como una sustancia activa farmacéutica o como un aditivo para alimentos, el ácido  $\alpha$ -lipónico racémico pasa a emplearse tanto en forma de un material sólido puro en mezcla con otros componentes en formulaciones galénicas sólidas, pero también en soluciones para infusión. El ácido  $\alpha$ -lipónico racémico ha sido autorizado para el tratamiento de enfermedades del hígado y de neuropatías (p.ej. la polineuropatía diabética); y se ha discutido su empleo como un eficaz agente inhibidor de la replicación de los virus VIH-1 (compárese *Klin. Wochenschr.* 1991, 69(15), 722-724). Predominantemente, en el estadio inicial de una correspondiente terapia clínica se emplean de manera preferida soluciones para inyección del ácido  $\alpha$ -lipónico. El enantiómero R del ácido  $\alpha$ -lipónico se encuentra en la fase clínica II desde diciembre del 2000 en Alemania y desde mayo del 2001 en los EE.UU. para usos en el sector de la diabetes de tipo II.

Unos métodos de síntesis para el ácido  $\alpha$ -lipónico racémico así como para el ácido R- o S- $\alpha$ -lipónico puro en cuanto a enantiómeros se han descrito o recopilado, por ejemplo, en las citas de Crévisy y colaboradores, *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 1949, Fadnavis y colaboradores, *Tetrahedron Asym.* 1998, 9, 4109, Dhar y colaboradores, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1699, Adger y colaboradores, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 1563, Dasaradhi y colaboradores, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 729, Gopalan y colaboradores, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1990, 1897, Yadav y colaboradores, *J. Sci. Ind. Res.* 1990, 49, 400, Tolstikov y colaboradores, *Bioorg. Khim.* 1990, 16, 1670, Gopalan y colaboradores, *Tetrahedron Lett.* 1989, 5705.

Unos compuestos con un bajo punto de solidificación (fusión), tales como los que constituyen el ácido  $\alpha$ -lipónico racémico, con 60 - 62 °C, o el ácido R-(+) o S-(-)- $\alpha$ -lipónico puro en cuanto a enantiómeros, con 47 - 50 °C, a unas temperaturas cercanas a su punto de fusión forman unas superficies blandas, que tienen como consecuencia el pegamiento de partículas individuales unas con otras. La sensibilidad del ácido  $\alpha$ -lipónico racémico o puro en cuanto a enantiómeros frente a influencias de la luz y de la temperatura, así como una tendencia general a la polimerización, repercuten adicionalmente de un modo negativo. El motivo de esta sensibilidad reside en la disociabilidad extremadamente fácil del característico enlace de disulfuro del anillo tensado de cinco miembros, en la cadena lipófila de la molécula. Una tal disociación va acompañada por una formación intermolecular de puentes de disulfuro, que da lugar a derivados dímeros, oligómeros y polímeros del ácido lipónico (compárese el documento de publicación para información de solicitud de patente alemana *DE-OS 1617740*). Esto puede suceder bajo la influencia de la luz o de la temperatura, pero también por la presencia de compuestos nucleófilos (*J. Org. Chem.* 1969, 34, 3131). También la descomposición por oxidación se conoce a partir de la bibliografía (*J. Org. Chem.* 1975, 40, 58-62). Esta tendencia a la polimerización es todavía más fuertemente pronunciada en el caso de los enantiómeros puros del ácido  $\alpha$ -lipónico que en el del racemato. Debido a las propiedades macroscópicas de estos polímeros del ácido lipónico, el producto tiende generalmente a la formación de aglutinaciones incipientes y de grumos. Cuanto más alta sea en este caso la proporción de estos polímeros, tanto más fuerte es la tendencia a formar grumos, y tanto más pronunciadamente disminuye la capacidad para fluir del producto.

Como un usual método de purificación para un ácido  $\alpha$ -lipónico en bruto se usa una recristalización a partir de disolventes orgánicos, tales como p.ej. n-pentano, ciclohexano, metil-ciclohexano, acetato de etilo, o mezclas de disolventes (p.ej. las de acetato de etilo y hexano), tal como se describe por ejemplo en las citas de Brookes y colaboradores, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1988, 9, Segre y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 3503, Walton y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 5144, Acker y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 6483.

También se han realizado a escala técnica unos procedimientos para la extracción y/o cristalización de un ácido  $\alpha$ -lipónico, que prevén el empleo de disolventes orgánicos con una constante dieléctrica  $\epsilon$  de 2,5 a 5,5 (documento *DE-OS 42 35 912*) o respectivamente de 1,95 a 2,4 (documento de patente europea *EP-PS 1 100 793*).

Un tratamiento de las aguas madres para aumentar el rendimiento y por consiguiente la efectividad del procedimiento, es técnicamente muy costoso y conduce en general a un empeoramiento de la capacidad para fluir así como a un reforzamiento de la tendencia a formar grumos. Como un adicional método alternativo de purificación para el ácido lipónico, que se había recristalizado previamente a partir de una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo, en el documento de solicitud de patente alemana *DE 197 26 519 A1* se propone el tratamiento del material en bruto, que está enriquecido con ácido lipónico, con dióxido de carbono líquido o hiper crítico. De acuerdo con el documento *DE-OS 199 38 621*, mediante la disolución de un ácido  $\alpha$ -lipónico en bruto en una solución alcalina acuosa diluida, la separación por

filtración de las impurezas sólidas presentes y la acidificación renovada, se obtiene un ácido  $\alpha$ -lipónico cristalino, que se distingue por la ausencia de impurezas tales como el ácido 1,2,3-tritiano-4-valeriánico (el ácido epilipónico) así como por la falta de disolventes orgánicos.

5 En el documento EP-A 733 363 se describe un granulado por acumulación del ácido  $\alpha$ -lipónico, que se obtiene con ayuda de un costoso procedimiento después de haber dispuesto previamente el ácido  $\alpha$ -lipónico en un dispositivo de capa fluidizada mediante atomización de una solución de ácido  $\alpha$ -lipónico sobre la carga previa, mediando eliminación simultánea del disolvente. Un tal ácido  $\alpha$ -lipónico tiene una superficie específica de  $> 0,7 \text{ m}^2/\text{g}$  y una porción de mesoporos con un diámetro comprendido entre 2 y 30 nm. Esta alta superficie específica, en unión con tamaños de partículas diferentes, conduce frecuentemente a la formación de desmezcladuras, ocurriendo que al realizar el transporte, al trasvasar o al impulsar las partículas grandes se mueven más rápidamente que las pequeñas. También la forma de partículas de este granulado por acumulación perjudica a la capacidad para fluir del producto, puesto que una superficie irregular conduce a una fricción aumentada así como a un enganche multiplicado de las partículas unas en otras. Además de esto, el contenido residual de disolventes en tales granulados por acumulación da lugar a una adhesión aumentada de las partículas en el producto, que es mediada por líquidos capilares en el espacio parcial o totalmente relleno de los mesoporos.

10 Los procedimientos conocidos a partir del estado de la técnica, a pesar de que ellos implican un considerable esfuerzo adicional de técnica de procesos, y de que, con unos rendimientos desfavorables para una producción a escala comercial del ácido  $\alpha$ -lipónico, hacen posible tan sólo un mejoramiento de la capacidad para fluir del producto, que es muy restringida y además insuficiente para muchas aplicaciones técnicas. Las calidades obtenibles hasta ahora del ácido  $\alpha$ -lipónico se presentan por consiguiente también solamente en una forma desfavorable para la transformación ulterior en formas sólidas de presentación. Además, es conocido suficientemente el hecho de que al realizar la producción de las formas sólidas de presentación del ácido  $\alpha$ -lipónico, incluso unas recetas aparentemente comprobadas, también en el caso de respetarse todas las prescripciones del procedimiento, con unas cargas de ácido  $\alpha$ -lipónico de diferente procedencia proporcionan a veces unos resultados inexplicables, lo que se expresa en la mayoría de los casos en unas calidades insuficientes del producto. Además de esto, ciertamente es bastante reconocido el hecho de que, por ejemplo, la distribución de tamaños de granos de la carga empleada de ácido  $\alpha$ -lipónico constituye una magnitud característica importante para la aptitud para prensarse en forma de tabletas; sin embargo, hasta ahora todavía no se ha conseguido ninguna especificación correspondiente de los parámetros claves. Cuando no se conocen todos los mecanismos importantes de unión (puentes de sinterización, cristalización y modificaciones estructurales, puentes de líquidos, enlaces químicos, adhesión por líquidos capilares), por regla general no se pueden evitar unas aglomeraciones de las partículas.

15 Con el fin de evitar las fuerzas de adhesión entre las partículas, que son provocadas por una adhesión de partículas, una adhesión electrostática, fuerzas de van der Waals o puentes de líquidos, en la galénica de las sustancias activas para formas sólidas de presentación está ampliamente extendida la adición de diversos tipos de agentes coadyuvantes de fluidez. Ejemplos de tales agentes coadyuvantes de fluidez en forma de ácidos silícicos sintéticos, que se adecuan para la evitación de procesos de sinterización, son AEROSIL<sup>®</sup> 200 o AEROSIL<sup>®</sup> 380 (ambos son ácidos silícicos altamente dispersos, producidos sintéticamente, de la entidad Degussa AG) (*Pharm. Ind.* 1970, 32, 478). Sin embargo, no se podía prever que el empleo de unos agentes coadyuvantes de fluidez en combinación con un ácido  $\alpha$ -lipónico conduce a unas calidades mejoradas del producto o respectivamente qué especificaciones tienen que poseer unos adecuados agentes coadyuvantes de fluidez.

20 El documento DE 19938098 se refiere a un procedimiento para la producción de una forma medicamentosa comprimida con una alta proporción de ácido tioctico (ácido alfa-lipónico) como sustancia activa, siendo prensado el ácido tioctico junto con sustancias auxiliares.

25 Para el presente invento se ha planteado, por consiguiente, la misión de poner a disposición una composición que contiene (derivados de) ácido  $\alpha$ -lipónico, que a ser posible no muestre ninguna tendencia a la aglomeración, y que tampoco tienda a aglutinaciones completas e incipientes. Además de esto, la composición se debería poder tratar ulteriormente de un modo fácil y sin gran esfuerzo para dar unas formas sólidas de presentación destinadas a finalidades farmacéuticas, dietéticas o cosméticas.

30 El problema planteado por esta misión se resolvió con ayuda de una composición en forma de polvo, capaz de fluir, que se compone de un ácido  $\alpha$ -lipónico racémico, ácido dihidrolipónico, un ácido R-(+)- o S-(-)- $\alpha$ -lipónico o dihidrolipónico puro en cuanto a enantiómeros o de sus mezclas como el componente de ácido lipónico, así como de 0,1 a 25 % en peso, referido al peso total de la composición, de un agente coadyuvante de fluidez basado en un ácido silícico, que tiene un tamaño de partículas (valor x100) comprendido entre 50 y 600  $\mu\text{m}$  y una densidad apisonada de 50 a 600 g/l.

35 En este contexto, por el concepto del "valor x100", al contrario que el valor d50, se entiende el hecho de que el 100 % de las partículas empleadas tienen como máximo el tamaño indicado en cada caso.

40 La composición reivindicada presenta unas propiedades manifiestamente mejoradas en lo que se refiere a la capacidad para fluir, al comportamiento de fluidez, a la tendencia a la sinterización y a la resistencia de apilamiento, y se facilita su manipulación como material sólido al realizar el trasvase o el transporte. Esto no se podía esperar de esta manera.

En particular, la composición se distingue por una fluidez manifiestamente mejorada en comparación con la de las calidades del estado de la técnica así como adicionalmente por un comportamiento de fluidez significativamente mejorado. Sorprendentemente, en efecto, en la composición de acuerdo con el invento, mediante utilización de unos específicos agentes coadyuvantes de fluidez, al contrario que otros agentes coadyuvantes de fluidez, se reprime casi totalmente el denominado "flujo de núcleo". De esta manera, al realizar un trasvase, un vertimiento o un vaciado, se pone en movimiento prácticamente la cantidad total del polvo y se reprime de una manera casi total la indeseada formación de "zonas muertas".

Los ácidos lipónico y dihidrolipónico racémicos, los ácidos R-(+)- o S-(-)- $\alpha$ -lipónicos y -dihidrolipónicos puros en cuanto a enantiómeros o sus mezclas arbitrarias se han de considerar como componentes de ácido lipónico. Por lo demás, el ácido  $\alpha$ -lipónico, o también su partícipe natural en el sistema redox del ácido lipónico, el ácido dihidrolipónico, se puede presentar total o parcialmente en forma de sus sales. Como sales, en este contexto entran en consideración en particular el lipoato de sodio, potasio, amonio, magnesio o creatina, y/o el dihidrolipoato de sodio, potasio, amonio, magnesio o creatina. Además de esto, el ácido lipónico y/o el ácido dihidrolipónico se pueden presentar total o parcialmente como una sal con aminoácidos de carácter básico, tales como p.ej. lisina, arginina u ornitina.

Tal como se ha descrito, el problema planteado por la misión que constituye el fundamento de este invento se pudo resolver mediante la adición de determinados agentes coadyuvantes de fluidez a un ácido  $\alpha$ -lipónico. En este caso, como agentes coadyuvantes de fluidez unos ácidos silícicos de precipitación hidrófilos, secados por atomización, tales como p.ej. SIPERNAT<sup>®</sup> 22 S, SIPERNAT<sup>®</sup> 50 S y SIPERNAT<sup>®</sup> 500 LS (de Degussa AG), o unos ácidos silícicos hidrófilos, altamente dispersos, tales como p.ej. los del tipo AEROSIL<sup>®</sup> 200, así como unos ácidos silícicos hidrófobos, tales como los del tipo AEROSIL<sup>®</sup> R972, se han mostrado como especialmente adecuados para conseguir los pretendidos mejoramientos de la calidad y de la manipulación en el caso de un ácido  $\alpha$ -lipónico. Los ácidos silícicos de precipitación hidrófilos de los tipos SIPERNAT<sup>®</sup> 22 S, SIPERNAT<sup>®</sup> 50 S y SIPERNAT<sup>®</sup> 500 LS satisfacen por lo demás también los requisitos planteados para el aditivo para alimentos E 551 de la pauta orientativa de la CE (Comunidad Europea) 2000/63/EU, y por consiguiente han sido admitidos, por ejemplo, para el empleo en alimentos secos en forma de polvo (inclusive tipos de azúcares) hasta llegar a una cantidad máxima de 10 g/kg así como para aromatizantes pulverulentos hasta llegar a una cantidad máxima de 1.000 mg/kg. Como agentes coadyuvantes de fluidez asimismo apropiados en el sentido del presente invento se han manifestado unos geles de sílice amorfos, tales como, por ejemplo, los de los tipos SYLOX 2, 15 & T450 (de GRACE Davison, Columbia).

La proporción del componente de agente coadyuvante de fluidez en la composición conforme al invento debería estar situada entre 0,1 y 25 % en peso, referida al peso total del producto conforme al invento. Como unas preferidas proporciones en peso del agente coadyuvante de fluidez, se han de considerar unos intervalos comprendidos entre 1,0 y 10,0 % en peso, y de manera especialmente preferida los situados entre 1,5 y 5,0 % en peso. Los más preferidos son los intervalos de 2,0-3,0 % en peso. Todas las proporciones en peso que se indican aquí, en lo que respecta al agente coadyuvante de fluidez están referidas a un ácido  $\alpha$ -lipónico racémico u ópticamente puro. Esto significa que, en el caso de la utilización de derivados de ácido lipónico o de sus sales, las cantidades dosificadas indicadas corresponden a las del ácido lipónico libre, por lo que ellas deben de ser adaptadas al peso molecular modificado.

La proporción del componente de sustancia activa en la composición conforme al invento es preferiblemente de 50-99,9 % en peso. Se prefiere especialmente una proporción del componente de la sustancia activa de 75-99,0 % en peso, y se prefiere en sumo grado una proporción de 90,0-98,0 % en peso.

Los agentes coadyuvantes de fluidez hidrófilos o hidrófobos tienen usualmente una sobresaliente capacidad inherente para fluir y mediante molienda pueden ser ajustados deliberadamente en lo que respecta a sus características, esenciales para el invento, del tamaño de partículas y de la densidad apisonada.

En este contexto, en lo que respecta al agente coadyuvante de fluidez, se han manifestado como especialmente adecuados unos tamaños de partículas (valor  $\times 100$ ) que se sitúan entre 50 y 600  $\mu\text{m}$ . Como intervalos preferidos en lo que respecta al parámetro de la densidad apisonada se han manifestado los de 75 hasta 100 g/l, debiéndose de señalar que estos datos se refieren a unos agentes coadyuvantes de fluidez que no han sido tamizados.

Para determinados casos de uso puede ser importante también la superficie específica del agente coadyuvante de fluidez, por lo que el presente invento considera como preferidos unos intervalos comprendidos entre 30 y 1.000  $\text{m}^2/\text{g}$  y en particular los situados entre 190 y 450  $\text{m}^2/\text{g}$ . Las superficies específicas se determinaron en este caso con un aparato medidor de áreas mediando uso de nitrógeno.

Asimismo, puede ser importante el valor del pH, que alcanzan los agentes coadyuvantes de fluidez empleados en cada caso, en una solución acuosa. En este caso, el presente invento prevé que se prefieran unos agentes coadyuvantes de fluidez, que tienen un valor del pH de 3,0 a 11,5 y en particular de 6,0 a 7,0 en una solución acuosa al 5 %.

Una ventaja adicional de la composición conforme al invento se ha de ver en el hecho de que el componente empleado de ácido lipónico puede ser de cualquier origen arbitrario, es decir que la mejorada capacidad para fluir se ajusta independientemente de la ruta de síntesis, que se ha utilizado para la preparación. También, los contenidos de disolventes y de polímeros del componente de ácido lipónico carecen de importancia dentro del marco de las especificaciones usuales. Para la composición de acuerdo con el presente invento se adecuan también unos ácidos  $\alpha$ -

lipónicos exentos de disolventes, tales como los que se describen en el documento DE-OS 199 38 621, o unos ácidos  $\alpha$ -lipónicos que han sido preparados de acuerdo con el documento de solicitud de patente alemana DE 197 26 519 A1, con los documentos DE-OS 42 35 912, DE 198 34 608 A1, con el documento de patente europea EP 586 987, con los documentos DE 198 45 517 A1, EP 733 363 o EP 593 896, o unos ácidos  $\alpha$ -lipónicos racémicos o puros en cuanto a enantiómeros, que han sido purificados.

Junto a la composición descrita, el presente invento reivindica también un procedimiento para su preparación, en el que

- (a) el componente de ácido lipónico pulverulento se mezcla con el agente coadyuvante de fluidez sólido, y a continuación
- (b) a partir de la mezcla obtenida de materiales sólidos se separan las partículas con un tamaño  $> 800 \mu\text{m}$ .

Dentro del marco del presente invento, en este caso se pueden repetir las etapas del procedimiento (a) y/o (b) con cualquier frecuencia arbitraria.

También la carencia de complicación y el carácter directo del presente procedimiento constituyen unas considerables ventajas del presente invento. Unas cantidades más pequeñas de la composición conforme al invento se pueden preparar de una manera sencilla mediante una mezclado durante 3 minutos en un mezclador Turbula y mediante un subsiguiente tamizado. Para unas tandas técnicas, en la etapa (a) del procedimiento se deben de preferir herramientas mezcladoras con pequeñas fuerzas de cizalladura, tales como las constituyen unos mezcladores de caída libre en forma de mezcladores de tambor, en V y de bamboleo, mezcladores de paletas planas y de reja de arado, que trabajan horizontalmente (p.ej. mezcladores Lödige), mezcladores cónicos que trabajan verticalmente, en particular con husillos cortados de manera aplanada del tipo Nauta, o mezcladores Eirich con herramientas mezcladoras diagonales; también se adecuan unos mezcladores con herramientas mezcladoras que giran rápidamente, unos mezcladores con aire pulsante así como unos mezcladores de uno o dos husillos. En conjunto pueden ser ventajosos unos breves períodos de tiempo de mezclado con una duración de 5 a 30 min y en particular de 10 a 15 minutos, así como una distribución lo más fina que sea posible del ácido  $\alpha$ -lipónico. Por lo tanto, puede ser también recomendable realizar la incorporación del componente de ácido lipónico mediante atomización de una solución del componente de ácido lipónico sobre un ácido silícico de soporte mediando eliminación simultánea del disolvente. Alternativamente, también la adición dosificada del agente coadyuvante de fluidez en la torre de atomización constituye una forma especialmente preferida de realización del presente invento.

En efecto, para el presente procedimiento carece de importancia por lo demás el orden de sucesión en el que se añaden el agente coadyuvante de fluidez y el componente de ácido lipónico. El presente invento prevé no obstante en la etapa (a) del procedimiento, de manera preferida, la adición en porciones de por lo menos uno de los dos componentes. No obstante, la adición de los componentes se puede efectuar en conjunto con una frecuencia arbitraria, proporcionalmente y con cualquier rapidez arbitraria.

Por consiguiente, con la ayuda de un sencillo procedimiento, el componente de ácido lipónico se puede mezclar de una manera rápida y eficaz con el componente de agente coadyuvante de fluidez hidrófilo o hidrófobo bajo la acción de pequeñas fuerzas de cizalladura.

Una composición que contiene ácido lipónico, producida de tal manera, se puede elaborar ulteriormente con facilidad para dar unas correspondientes formas de presentación, para lo que el presente invento prevé la utilización en formas sólidas de presentación para usos farmacéuticos, dietéticos y/o cosméticos. En particular, las formas de aplicación prensadas y de manera especialmente preferida las tabletas con un alto contenido de sustancias activas se pueden preparar de un modo simplificado para unas administraciones por vía peroral, tales como las que se emplean, por ejemplo, dentro del marco de una terapia clínica en el caso de una polineuropatía diabética o de una diabetes del tipo 2.

De manera complementaria, el invento considera también la utilización de la composición para la producción de soluciones para infusión.

En comparación con las composiciones del estado de la técnica que contienen ácido lipónico, conocidas hasta ahora, la composición conforme al invento tiene unas propiedades generalmente mejoradas en lo que respecta a la capacidad para fluir, al comportamiento de fluidez, a la tendencia a la sinterización y a la resistencia de apilamiento. Además de esto, la manipulación de materiales sólidos al realizar un trasvase, un vertimiento y/o un transporte es facilitada significativamente, por lo que el presente invento constituye un considerable mejoramiento de las composiciones que contienen ácido lipónico, que se conocen hasta el momento actual.

Los siguientes Ejemplos han de ilustrar estas ventajas de la composición pulverulenta, capaz de fluir, que contiene (derivados de) ácido  $\alpha$ -lipónico.

### Ejemplos

Para la evaluación de las propiedades del producto se emplearon los siguientes métodos:

- (a) Capacidad para fluir a través de aparatos de derrame

Para la determinación de la capacidad para fluir sin ningún tratamiento por compresión se utilizaron unos recipientes de derrame de vidrio siliconizado con diferentes diámetros de salida de derrame (véase *Seifen, Öle, Fette, Wachse* (Jabones, aceites, grasas, ceras) 1968, 94, 12). La valoración se efectuó correspondientemente a las notas (escolares alemanas): 1 = muy buen comportamiento de fluidez (el polvo que se debe de investigar se derrama sin atascarse desde el aparato de derrame n° 1 con la abertura de derrame más pequeña) hasta la nota 6 = comportamiento de fluidez insuficiente (el polvo ya no se derrama a través del recipiente de medición n° 5, que tiene la abertura de derrame más grande). El proceso de medición se llevó a cabo con un orden de sucesión siempre idéntico de los recipientes de derrame 1 hasta 6. Se determinó el recipiente de medición, en cuyo caso la composición pulverulenta se derrama justamente todavía sin congestionarse (Tabla 1).

Tabla 1 Valoración de la capacidad para fluir con unos recipientes de derrame de vidrio

Recipiente n°	Anchura de derrame Ø [mm]	Valoración en el caso del paso todavía exento de congestión del polvo
1	2,5	muy buena
2	5	buena
3	8	en conjunto buena
4	12	justamente suficiente
5	18	deficiente
6		insuficiente (el polvo no se derrama a través del recipiente n° 5)

(altura = 80 mm, Ø (interno) = 38 mm)

b) Capacidad para fluir determinada por medio de la altura del cono de deyección

Sobre un cilindro macizo metálico con un diámetro de 50 mm y una altura de aproximadamente 80 mm, a una distancia de 30-100 mm se fijó un tamiz metálico. La distancia entre el tamiz metálico y el cilindro metálico se orientaba según la capacidad para fluir del polvo que se había de medir y era un poco más grande que la altura del cono de deyección del polvo que peor fluye de la respectiva serie de ensayo. En esta altura se fijó el tamiz, el polvo se vertió sobre éste y se hizo pasar lentamente a través del tamiz de modo manual con ayuda de una espátula. El polvo que cae hacia abajo constituye entonces un cono de deyección sobre el cilindro metálico. El polvo se hizo pasar luego a través del tamiz durante tanto tiempo hasta que sobre el cilindro se hubiese formado un cono de deyección conformado geoméricamente de un modo uniforme. Luego, se retiró el tamiz y se midió la altura del cono de deyección. A partir de la altura del cono de deyección y del diámetro del cilindro metálico se puede determinar el ángulo de talud del polvo ensayado. Ya que el diámetro del cono es constante, se puede utilizar también la altura del cono de deyección como una medida directa de la capacidad para fluir. Unos polvos, que son muy bien capaces de fluir, tienen una altura del cono de deyección de 15 - 20 mm; unos polvos, que tienen una altura del cono de deyección de > 50 mm, tienen un mal comportamiento de corrimiento (Tabla 2).

Tabla 2 Valoración de la capacidad para fluir con la altura del cono de deyección

Altura del cono de deyección [mm]	Valoración	Nota
< 20	muy buena	1
21-30	buena	2
31-40	justamente suficiente	3
41-50	deficiente	4
> 50	insuficiente	5

c) Resistencia a la compresión

Los productos pulverulentos tienden a aglutinarse en el caso de su apilamiento en sacos, tambores o silos. El siguiente ensayo sirve para valorar su "resistencia de apilamiento": En un cilindro de acero con un diámetro interno de 50 mm se introduce el polvo que se ha de ensayar, hasta una altura de aproximadamente 20 mm, y se carga con una estampa de compresión de 1,2 kg de peso así como con un peso de apoyo definido. La duración de la carga por

5 compresión se puede escoger según la sollicitación ejercida sobre el polvo, que se presenta en cada caso, en lo que se refiere al envasado, al transporte y al almacenamiento. El peso de apoyo, que se utiliza en esta disposición de ensayo, fue aproximadamente de 0,16-0,17 kg/cm<sup>2</sup>, lo que corresponde al peso de 10 hasta 12 sacos apoyados unos sobre otros, que tienen un tamaño establecido y un peso en estado llenado en cada caso de 50 kg. Después de una carga por compresión durante 24 horas, se retiró el peso de apoyo, los dos cilindros se hicieron girar manualmente con precaución en 180° y la tableta de polvo se exprimió desde la envoltura con ayuda de una estampa de compresión. La dureza de la tableta de polvo se considera como una medida de la resistencia a la compresión; ella se puede medir subjetivamente o con ayuda de un tamiz de rodillos: Para realizar la medición se colocó la tableta de polvo en un tamiz de rodillos de forma cilíndrica. El tamiz de rodillos se hizo girar a 60 rpm (revoluciones por minuto) con ayuda de un motor y se determinó el período de tiempo después del cual la tableta solamente poseía la mitad de peso. Con este fin, debajo del tamiz se encontraba una báscula, que indicaba el peso del polvo refregado.

Tabla 3 Valoración visual de la resistencia a la compresión

Nota de valoración	Característica de comportamiento
1 = muy buena	totalmente inalterado y suavemente fluyente a través del recipiente de derrame n° 2 (Tabla 1)
2 = buena	se adhiere en forma parcialmente suelta, desintegrándose ligeramente en el estado original
3 = en conjunto buena	conformado de manera descohesionada; se desintegra ampliamente en forma pulverulenta al presionar ligeramente con un dedo
4 = suficiente	aglutinado de manera descohesionada, se desintegra todavía finísimamente en el ensayo con un dedo
5 = deficiente	se aglutina de manera semisólida; ya no se desintegra finísimamente en el ensayo con un dedo
6 = insuficiente	conformado de manera compacta

Resultados de los ensayos

15 Los Ejemplos comparativos 1 hasta 2 se llevaron a cabo con unas composiciones que contienen exclusivamente un ácido lipónico preparado según el estado de la técnica. (Ejemplo 1: de acuerdo con el documento EP 593 896; Ejemplo 2: de acuerdo con el documento DE-OS 199 38 621)

20 Los Ejemplos comparativos 3 hasta 5 se llevaron a cabo con unas composiciones que contenían un ácido lipónico preparado según el estado de la técnica de acuerdo con el Ejemplo 2 y unos agentes coadyuvantes de fluidez que no son conformes al invento.

Los Ejemplos comparativos 6 hasta 19 se llevaron a cabo con unas composiciones conformes al invento, que contenían un ácido lipónico preparado según el Ejemplo 2 y unos agentes coadyuvantes de fluidez conformes al invento.

25 Todas las composiciones de ácidos lipónicos, combinadas con agentes coadyuvantes de fluidez, se produjeron mediante una mezcladura durante 3 minutos en un mezclador Turbula, seguida por un tamizado a través de un tamiz de 600 µm.

En lo que respecta a la nota de fluidez, en los Ejemplos 6-19 se alcanzaron generalmente unos resultados mejores que en el Ejemplo 2 (testigo).

30 Como testigo para la altura del cono de deyección sirve el Ejemplo comparativo 5. En los Ejemplos 6-17 se alcanzan a este respecto generalmente asimismo unos resultados mejores.

La resistencia a la compresión aumenta en los Ejemplos del invento de un modo dependiente de la concentración. En el caso de unas proporciones de ácido lipónico de 3,0 % en peso, el aumento es de por lo menos 1,5 notas con respecto al Ejemplo 2 (Ejemplo 19: en el caso de 2,0 % en peso, es de 2,5 notas).

Tabla 4 Resultados

#	Agente coadyuvante de fluidez	Proporción en peso	Nota de fluidez	Altura del cono de deyección [mm]	Resistencia a la compresión
1	n/d	n/d	4	30	4-5
2	n/d	n/d	6	no medible, el cono se rompe	6
3	Sipernat <sup>®</sup>	1,0	5	no medible, el cono se rompe	5-6
4	320	1,5	5		5-6
5		2,0	4		29
6	Sipernat <sup>®</sup>	1,0	2	25	6
7	22S	1,5	2	22	5-6
8		2,0	2	21	5
9		3,0	2	20	4-5
10	Sipernat <sup>®</sup>	1,0	2	23	5
11	50S	1,5	2	21	4-5
12		2,0	2	19	4
13		3,0	2	19	4
14	Sipernat <sup>®</sup>	1,0	2	22	4-5
15	500LS	1,5	2	19	4
16		2,0	2	19	3-4
17		3,0	2	20	3-
18	Silox <sup>®</sup>	1,5	4	n/d	4-5
19	2	2,0	3	n/d	3-4

"n/d": no determinable



**REIVINDICACIONES**

1. Composición pulverulenta, capaz de fluir,

**caracterizada porque**

5 ella se compone de ácido  $\alpha$ -lipónico racémico, ácido dihidrolipónico, ácido R-(+)- o S-(-)- $\alpha$ -lipónico o -dihidrolipónico puro en cuanto a enantiómeros o sus mezclas, como el componente de ácido lipónico, así como de 0,1 a 25 % en peso, referido al peso total de la composición, de un agente coadyuvante de fluidez basado en un ácido silícico, que tiene un tamaño de partículas (valor x100) comprendido entre 50 y 600  $\mu\text{m}$  y una densidad apisonada de 50 a 600 g/l.

2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1,

**caracterizada porque**

10 el componente de ácido lipónico se presenta por lo menos parcialmente en forma de sales, en particular como el lipoato de sodio, potasio, amonio, magnesio o creatina y/o como el dihidrolipoato de sodio, potasio, amonio, magnesio o creatina, y/o se presenta total o parcialmente como una sal con aminoácidos de carácter básico, tales como p.ej. lisina, arginina u ornitina.

3. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 hasta 2,

**caracterizada porque**

15 ella contiene el agente coadyuvante de fluidez en unas proporciones de 1,0 a 10,0 % en peso, y de manera especialmente preferida en unas proporciones de 1,5 a 5,0 % en peso, en cada caso referidas al peso total de la composición.

4. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3,

**caracterizada porque**

20 en el caso del agente coadyuvante de fluidez se trata de un ácido silícico de precipitación hidrófilo secado por atomización, de un ácido silícico hidrófilo altamente disperso, o de un ácido silícico hidrófobo.

5. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 4,

**caracterizada porque**

25 el agente coadyuvante de fluidez constituye un gel de sílice amorfo.

6. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 5,

**caracterizada porque**

el agente coadyuvante de fluidez tiene un tamaño de partículas (valor x100) comprendido entre 50 y 400  $\mu\text{m}$ .

7. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 6,

**caracterizada porque**

30 el agente coadyuvante de fluidez posee una densidad apisonada de 75 a 100 g/l.

8. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 7,

**caracterizada porque**

el agente coadyuvante de fluidez posee una superficie específica de 30 a 1.000  $\text{m}^2/\text{g}$ , en particular de 190 a 450  $\text{m}^2/\text{g}$ .

9. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 8,

**caracterizada porque**

35 el agente coadyuvante de fluidez, en una solución acuosa al 5 %, da lugar a un valor del pH de 3,0 a 11,5, en particular de 6,0 a 7,0.

10. Procedimiento para la preparación de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 9,

**caracterizado porque**

- 40 (a) el componente de ácido lipónico pulverulento es mezclado con el agente coadyuvante de fluidez sólido y  
 (b) a partir de la mezcla obtenida de materiales sólidos se separan unas partículas con un tamaño  $> 800 \mu\text{m}$ , realizándose que las etapas (a) y/o (b) del procedimiento se pueden repetir con cualquier frecuencia arbitraria.

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10,

**caracterizado porque**

5 para la etapa (a) del procedimiento se emplean unos mezcladores de caída libre, tales como p.ej. mezcladores de tambor, en forma de V y de bamboleo, mezcladores de paletas planas o de reja de arado, que trabajan horizontalmente, tales como p.ej. mezcladores Lödige, mezcladores cónicos, que trabajan verticalmente, en particular con husillos cortados de manera aplanada del tipo Nauta, o mezcladores Eirich con herramientas mezcladoras diagonales;

12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 u 11,

**caracterizado porque**

10 en la etapa (a) del procedimiento, por lo menos uno de los dos componentes se añade en porciones al proceso de mezclado.

13. Utilización de la composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 9 en unas formas sólidas de presentación para la producción de un agente destinado a usos farmacéuticos, dietéticos y/o cosméticos.

14. Utilización de acuerdo con la reivindicación 13, para la producción de unas formas comprimidas de aplicación, en particular de unas tabletas para finalidades de utilización por vía peroral.

15 15. Utilización de acuerdo con la reivindicación 13, para la producción de soluciones para infusión.