



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 880**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 31/202** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08840866 .1**  
96 Fecha de presentación : **23.10.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2217220**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2010**

54 Título: **Composición de microgránulos de ácido lipoico.**

30 Prioridad: **23.10.2007 IT MI07A2051**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.08.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.08.2011**

73 Titular/es: **LABORATORIO CHIMICO  
INTERNAZIONALE S.p.A.  
Via T. Salvini 10  
20122 Milano, IT**

72 Inventor/es: **Magri, Paolo;  
Nardi, Antonio;  
Salvi, Annibale y  
Villani, Flavio**

74 Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

ES 2 363 880 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 de microgránulos de ácido lipoico.

5 La presente invención se refiere a una nueva composición a base de microgránulos de ácido lipoico en un medio lipófilo, opcionalmente en combinación con otros principios activos.

**TÉCNICA ANTERIOR**

10 El ácido lipoico, ácido 1,2-ditiolan-3-pentanoico, también conocido como ácido tióctico, es un principio activo con actividad antioxidante y se usa en el tratamiento de diversas patologías, por ejemplo enfermedades hepáticas y biliares, neuropatías de origen diverso, hipercolesterolemia, dislipidemia, envenenamiento por hongos, cáncer y otros.

15 El ácido lipoico tiene problemas de formulación considerables debido a sus características químico-físicas: es un polvo amarillo con un punto de fusión de 60-61°C, con olor y sabor característicos y "agresivos", y con tendencia a polimerizarse mediante la apertura del enlace -S-S-, que genera una goma pegajosa; es prácticamente insoluble en agua y relativamente soluble en etanol.

20 Por tanto resulta difícil preparar composiciones farmacéuticas estables que comprendan ácido lipoico.

La publicación de patente EP 1325747 se refiere a un complemento dietético a base de numerosos componentes incluyendo ácido lipoico. En este documento no se indica un pretratamiento del ácido lipoico y se usa por tanto tal cual, en forma de polvo. Tal como se ha mencionado anteriormente, el procesamiento del ácido lipoico es difícil debido a los graves problemas especificados anteriormente y la estabilidad de las composiciones que lo contienen no está garantizada en absoluto. Además, debido a los numerosos componentes contenidos en el complemento de la solicitud anterior, se producen interacciones entre el ácido lipoico y los diversos componentes, y estas interacciones no sólo empeoran la estabilidad de la composición sino que también conducen a la degradación de una parte importante del ácido lipoico con la consiguiente disminución en el título. Se evaluó el título de ácido lipoico en una composición en el mercado que representa la implementación del producto descrito y reivindicado en el documento EP1325747 y se encontró que la cantidad de ácido lipoico presente era inferior a la cantidad declarada, prueba del hecho que la composición está lejos de ser estable y que el ácido lipoico presente en ella está sometido a degradación. Se desconocen la naturaleza y los efectos farmacológicos de dichos productos de degradación.

35 La patente mencionada anteriormente EP1325747 también describe la combinación del ácido lipoico con el ácido gamma-linolénico y selenio o sus derivados. El selenio o sus derivados se consideran esenciales para la tolerancia gástrica de la composición. También se observó que no se indica la concentración del ácido gamma-linolénico usado, y puesto que se sabe que dicho ácido está disponible comercialmente como mezclas que comprenden dicho ácido en diversas concentraciones, por ejemplo desde el 9% p/p hasta aproximadamente el 40% p/p, no se entiende la cantidad de ácido gamma-linolénico usado realmente en las composiciones descritas.

40 Recientemente el presente solicitante presentó una solicitud de patente (WO2007/138022) reivindicando nuevos microgránulos a base de ácido lipoico, estando recubiertos dichos microgránulos para que sean estables y puedan formularse fácilmente y por tanto para que sean adecuados para la preparación de composiciones farmacéuticas o preparaciones alimenticias y/o dietéticas, por ejemplo.

45 El objeto de la presente invención es proporcionar nuevas composiciones a base de ácido lipoico que superen los inconvenientes de la técnica anterior, sean fáciles de formular y sean estables a largo plazo.

50 Un objeto adicional de la invención es proporcionar composiciones a base de combinaciones de ácido lipoico y otros principios activos, estables en un entorno lipófilo.

Se ha encontrado que los microgránulos que contienen ácido lipoico según la solicitud de patente WO2007/138022 son particularmente estables en medio lipófilo. Esta observación ha conducido a los presentes inventores a investigar una composición para administración oral que comprende ácido lipoico que sea estable, fácil de formular y adecuada para la combinación de varios principios activos, evitando interacciones y reacciones químicas entre ellos y mejorando de ese modo la estabilidad de la composición.

**DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

60 Por tanto, según uno de sus aspectos, la invención se refiere a una composición que comprende microgránulos de ácido lipoico, o una de sus sales, portados en al menos un medio lipófilo.

65 La expresión "microgránulos de ácido lipoico" indica, según la presente invención, partículas que consisten en un núcleo inerte, recubierto con ácido lipoico, a su vez recubierto adicionalmente por una primera capa de material polimérico aislante y una segunda capa polimérica resistente al pH gástrico.

Dichos microgránulos se describen en detalle en la solicitud de patente WO2007/138022 presentada el 25 de mayo de 2006. No obstante, en la presente descripción también se facilitan algunos detalles de dichos microgránulos.

5 El ácido lipoico según la presente invención está en forma racémica o en forma enantiomérica R y/o S, en cualquier grado de pureza. En la presente invención también se incluye el uso de las mezclas de los dos enantiómeros, en cualquier proporción recíproca.

10 Según la presente invención, también pueden usarse las sales de ácido lipoico. En la presente descripción, la referencia al ácido lipoico también incluye sus sales, siempre que sean aceptables desde el punto de vista farmacéutico y/o alimentario. Las cantidades de ácido lipoico indicadas en el presente documento se refieren a la forma ácida no salificada.

15 “Medio lipófilo” en el presente documento indica al menos un vehículo o al menos un componente lipófilo, farmacéuticamente aceptable o en cualquier caso comestible. También pueden usarse mezclas de vehículos o componentes lipófilos.

20 Según un aspecto preferido de la presente invención, el medio lipófilo es un componente lipófilo que tiene propiedades beneficiosas para el organismo humano o animal, por ejemplo propiedades antioxidantes o propiedades que regulan el metabolismo de las grasas. Alternativamente, el medio lipófilo puede ser un medio inerte, que debe ser farmacéuticamente aceptable o en cualquier caso comestible, cuyo único propósito es actuar como vehículo para los microgránulos de ácido lipoico y cualquiera de los otros principios activos y aditivos. Si el medio lipófilo es un componente lipófilo inerte, por ejemplo un aceite comestible, la composición de la invención también comprenderá preferiblemente al menos otro principio activo.

25 “Principio activo” en el presente documento indica un componente, que se entiende como una única molécula o una mezcla de diferentes moléculas, que tiene una actividad beneficiosa para el organismo, por ejemplo un fármaco o un componente nutracéutico.

30 Según una realización preferida, el medio lipófilo comprende EPA (ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico) y DHA (ácido (4Z,7Z, 10Z,13Z,16Z,19Z)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico). En este caso, el medio lipófilo puede ser o bien un componente lipófilo inerte, en cualquier caso farmacéuticamente aceptable y comestible, o bien un medio lipófilo que, por su propia naturaleza, comprende EPA y DHA.

35 Según una realización preferida, el medio lipófilo es aceite de pescado o aceite de hígado de bacalao. Dichos aceites pueden adquirirse en forma purificada y enriquecida en omega 3, en particular en EPA y DHA.

El aceite de pescado o el aceite de hígado de bacalao contienen ácidos grasos poliinsaturados, llamados omega 3, que incluyen EPA y DHA.

40 Según una realización preferida, el medio lipófilo es el aceite de pescado o el aceite de hígado de bacalao en forma purificada y enriquecida en omega 3, en particular enriquecida en EPA y DHA.

45 Según una realización particularmente preferida, el medio lipófilo comprende EPA, DHA o en general omega 3, en forma purificada.

50 Según otra realización preferida, el medio lipófilo comprende ácido linolénico, en particular ácido gamma-linolénico. El ácido gamma-linolénico es un ácido graso esencial también llamado ALA o 18:3; ALA, también forma parte de la familia omega 3. Según otra realización, el medio lipófilo comprende ácido gamma-linolénico como el único otro principio activo (además del ácido lipoico) o en combinación con otros principios activos mencionados anteriormente (EPA, DHA o, en general, omega 3, aceite de pescado o aceite de hígado de bacalao).

La expresión “medio lipófilo que comprende ácido gamma-linolénico” incluye los aceites derivados de extractos vegetales ricos en ácido gamma-linolénico, tales como aceite de borraja y aceite de onagra, y otros.

55 Según otra realización preferida, el medio lipófilo también comprende benfotiamina.

Según otra realización preferida, el medio lipófilo comprende ácido gamma-linolénico y también comprende benfotiamina.

60 La composición de la invención también puede comprender otros principios activos, tal como se definió anteriormente. Dichos principios activos adicionales pueden estar en forma líquida o sólida.

65 Con respecto a la técnica anterior, la invención ofrece la ventaja inestimable de prevenir la interacción entre el ácido lipoico, un componente altamente reactivo que es difícil de procesar, y el medio lipófilo y cualquier otro componente presente. De hecho, los microgránulos separan el ácido lipoico de los otros componentes creando una barrera física.

El uso de los microgránulos y la separación física resultante del ácido lipoico del resto de la composición permite además que se usen los componentes de la formulación con mayor pureza y concentración.

5 De hecho, la separación física proporcionada por los microgránulos permite el uso de uno o más componentes lipófilos con un mayor grado de pureza, es decir no es necesario dispersar los componentes dentro de masas líquidas y/o sólidas inertes con el fin de limitar las interacciones recíprocas dentro de la composición.

10 Por ejemplo, en el caso del ácido gamma-linolénico, adoptando la composición de la invención es posible usar un ácido gamma-linolénico contenido en aceites (habitualmente extractos naturales, por ejemplo de borraja u onagra) a concentraciones iguales a la pureza máxima disponible actualmente en el mercado (del 20% al 40% o más), con o sin la adición de trazas de agentes estabilizantes tales como vitamina E y vitamina C. Los microgránulos de ácido lipoico también son muy útiles en casos particulares en los que las combinaciones posibles prevén el uso de principios activos disponibles exclusivamente en forma líquida y a concentraciones relativamente altas. A modo de ejemplo únicamente, puede mencionarse (además de los componentes lipófilos mencionados anteriormente, es decir aceites de pescado, 15 DHA, EPA y ácido gamma-linolénico): aceite de onagra, una fuente natural de ácido gamma-linolénico), ácido linolénico conjugado, aceite de linaza, gamma-tocoferol, aceite de cáñamo, los tocotrienoles, y algunas vitaminas.

20 Debe entenderse que el uso de componentes con alta pureza es fundamental para limitar el tamaño de la unidad de dosificación, de hecho el tamaño de la cápsula siempre debe considerarse un parámetro crítico y usando la composición de la invención, cuanto mayor es la posibilidad de formular principios activos con alta pureza en condiciones de estabilidad comparables, más pequeñas son las cápsulas que pueden usarse, debido a que los componentes líquidos a alta pureza permiten el uso de cápsulas más pequeñas que las requeridas para contener la misma cantidad de componentes cuando se soportan en vehículos inertes.

25 Tal como se ha mencionado, los microgránulos de ácido lipoico usados preferiblemente son los descritos en el documento WO2007/138022. Dichos microgránulos son preferiblemente partículas que consisten en un núcleo inerte, recubierto con ácido lipoico, a su vez recubierto adicionalmente por una primera capa de material polimérico aislante y una segunda capa polimérica resistente al pH gástrico.

30 Dicho núcleo inerte consiste preferiblemente en sacarosa, celulosa microcristalina u otros materiales inertes. La primera capa polimérica está formada preferiblemente de hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, mientras que la segunda capa comprende uno o más compuestos elegidos de ésteres de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), copolímeros de ácido metacrílico y ésteres de metilacrilato, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, Eudragit® y goma laca. En las solicitudes de patente mencionadas anteriormente se facilitan los detalles del procedimiento para la preparación de los microgránulos descritos anteriormente y diversos tipos de microgránulos que pueden obtenerse.

40 Ventajosamente, los microgránulos contienen desde el 5 hasta el 60% de ácido lipoico, preferiblemente aproximadamente el 50% (p/p).

45 El tamaño de los microgránulos usados también es un parámetro bastante crítico porque es preferible trabajar con diámetros medios de menos de un milímetro (1000 micras), minimizando de este modo el riesgo de que un microgránulo quede atrapado accidentalmente en la pared de gelatina durante la fase de cierre, haciéndolo susceptible a rotura o pérdida de contenido. Ventajosamente, se usan microgránulos con diámetros de entre 100 y 1000 micras, preferiblemente entre 300 y 600 micras.

50 Las composiciones de la invención se formulan ventajosamente en unidades de dosificación, por ejemplo en forma de cápsulas de gelatina, dura o blanda, prefiriéndose particularmente esta última.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden contener en un entorno protegido sellado todos los componentes que pueden incluirse en la matriz que forma la cápsula.

55 En general, las cápsulas de gelatina pueden llenarse, tal como se conoce en la técnica, por medio de uno o varios sistemas de llenado simultáneamente. En el primer caso, es una práctica común preparar suspensiones y/o emulsiones en las que todos los componentes se disuelven o suspenden uniformemente antes de que se realice el llenado volumétrico y la dosificación, es decir se usa una única bomba que carga la suspensión de microgránulos y el medio lipófilo más cualquier otra sustancia, preparados y mezclados previamente para garantizar la uniformidad, permitiendo de este modo la dosificación volumétrica requerida de los principios activos.

60 Alternativamente, cuando se adoptan varios sistemas de llenado, pueden usarse dos líneas separadas que cargan el componente aceitoso y el componente sólido (microgránulos o gránulos) respectivamente, de manera sincronizada para garantizar la dosificación requerida.

Las unidades de dosificación según la invención pueden contener, por ejemplo, desde 10 hasta 1000 mg de ácido lipoico, preferiblemente desde 100 hasta 800 mg, por ejemplo aproximadamente 200, 300, 400, 500 ó 600 mg.

5 Dichas unidades de dosificación pueden contener el medio lipófilo en cantidades variables, por ejemplo en el caso de las cápsulas, según las dimensiones de la cápsula si el medio lipófilo es inerte o según la concentración de principios activos contenidos en ella, con el fin de obtener la dosificación requerida dentro de la cápsula. Por consiguiente, cuando el medio lipófilo es un componente lipófilo que tiene propiedades beneficiosas para el organismo humano o animal, dicho componente está presente en las cantidades normalmente usadas en la práctica terapéutica y dietética convencional. Dichas cantidades pueden administrarse en una única unidad de dosificación o en varias unidades de dosificación a lo largo del día.

Tal como se ha mencionado, el uso de microgránulos evita interacciones del ácido lipoico con el/los componente(s) lipófilo(s) que puede(n) usarse de este modo en forma particularmente pura y eficaz.

15 Por ejemplo, cuando el medio lipófilo es aceite de pescado o aceite de hígado de bacalao, dicho componente puede estar presente en cantidades de entre 100 y 1000 mg, preferiblemente entre 500 y 800 mg, por ejemplo 400-600 mg. Ventajosamente, el aceite de pescado o el aceite de hígado de bacalao no contendrán menos del 60% de EPA y DHA, en una razón recíproca variable, por ejemplo en una razón de aproximadamente 2:1.

20 Cuando el medio lipófilo consiste en omega 3, sustancialmente está presente una mezcla de EPA y DHA en cantidades de entre 100 y 3000 mg o incluso más.

25 Cuando el componente lipófilo comprende ácido gamma-linolénico, dicho componente se usa en cantidades de manera que se tomen al día aproximadamente 300-1000 mg, por ejemplo aproximadamente 400-600 mg, por ejemplo aproximadamente 500 mg de ácido gamma-linolénico puro. Dicha cantidad puede contenerse en una única unidad de dosificación o dividirse en varias unidades de dosificación.

Dichas unidades de dosificación se toman preferiblemente por vía oral, una o varias veces al día.

30 En la composición de la invención, los microgránulos de ácido lipoico se dispersan en el medio lipófilo, mientras que mantienen su integridad física, y la composición resultante es particularmente estable. La composición obtenida es por tanto una mezcla de microgránulos de ácido lipoico y medio lipófilo (que consiste en uno o más componente lipófilos).

35 Según un aspecto particularmente preferido, la invención se refiere a una composición en forma de cápsulas de gelatina, preferiblemente blandas, que comprende los microgránulos de ácido lipoico o sus sales, tal como se definió anteriormente, y un componente lipófilo seleccionado de aceite de pescado, omega 3 y sus mezclas.

40 Según un aspecto adicional particularmente preferido, la invención se refiere a una composición en forma de una cápsula de gelatina, preferiblemente blanda, que comprende los microgránulos de ácido lipoico o sus sales, tal como se definió anteriormente, y un componente lipófilo que es el ácido gamma-linolénico, si es necesario combinado con benfotiamina.

45 La benfotiamina y cualquier principio activo sólido adicional pueden añadirse mediante mezclado directo en la composición de la invención. Sin embargo, según una realización ventajosa de la presente invención, la benfotiamina y cualquier principio activo sólido adicional se usan tras la granulación, si es necesario en combinación con aditivos inertes, bien conocidos en la técnica. Según una realización preferida, se forman gránulos que tienen propiedades físicas (densidad aparente, fluidez, etc.) similares a las de los microgránulos de ácido lipoico usados en la composición de la invención. Esto permite que se obtenga una composición incluso más estable que puede homogeneizarse más fácilmente.

50 La composición de la invención tiene un efecto antioxidante y es útil para el tratamiento del estrés oxidativo y, en cualquier caso, para todas las patologías para las que está indicado el ácido lipoico.

55 El uso de la composición de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento del estrés oxidativo constituye un objeto adicional de la presente invención. La composición de la invención ha demostrado ser eficaz y bien tolerada, también en ausencia de selenio o sus derivados.

60 La composición de la invención también contiene otros principios activos, en forma líquida o sólida, ventajosamente uno o dos principios activos adicionales, siempre que al menos sean estables en un entorno lipófilo.

Debido a la presencia del medio lipófilo, las interacciones entre los microgránulos de ácido lipoico y cualquier otro principio activo presente se reducen mucho, con enormes ventajas para la estabilidad de la composición. El hecho de que el ácido lipoico esté en forma de microgránulos recubiertos reduce por tanto adicionalmente el riesgo de interacciones y degradación de los componentes. Esto representa obviamente un paso adelante técnico importante en la formulación de principios activos que, por ejemplo, tienen baja estabilidad, baja solubilidad y/o son muy reactivos.

Dichos principios activos adicionales, en forma líquida o sólida, se seleccionan por ejemplo de entre analgésicos, fármacos activos en el tratamiento de neuropatías diabéticas, agentes hepatoprotectores, fármacos activos en la prevención del alcoholismo, fármacos activos en la terapia de apoyo para el estrés oxidativo generado por quimioterapia, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la ACE, fármacos antivirales, fármacos antitumorales y agentes antidepressivos siempre que al menos, tal como se ha mencionado, sean estables en un entorno lipófilo.

Los principios activos pueden seleccionarse, por ejemplo, de gabapentina, pregabalina, olmesartán, captopril, interferón, acamprosato y megestrol.

Las composiciones de la invención también pueden incluir componentes con acción antioxidante, por ejemplo acetilcisteína, acetil-1-carnitina, acetato de alfa-tocoferol (vitamina E), beta-caroteno, biotina, boro, clorofila, crisina, *Lycopodium* y sus extractos, flavonoides de cacao, coenzima Q10, ácido linolénico conjugado, cobre, *Coptis chinensis* también llamada huang lian, curcuminoides, daidzeína, regaliz que incluye sus extractos carentes de glicirricina, dimetilsulfóxido, aceites de pescado en general, (bacalao, arenque, atún, salmón, etc.), aceite de onagra (*Oenothera biennis*, una fuente natural de ácido gamma-linolénico), aceite de linaza, folatos, gamma-tocoferol, ajo, genisteína, germanio, ginseng, glucosamina, derivados peptídicos de glutamina, glutatión, glicina, gliciteína, aceite de semilla de uva, proantocianidinas de uva, catequinas de té verde, extractos o partes de *Viola tricolor*, aceite de cáñamo, hesperetina, hesperidina, hidroxietilrutósidos, indol-3-carbinol, hexafofato de inositol, lactoferrina, lactulosa, 1-arginina, 1-carnitina, 1-cisteína, 1-cistidina, 1-metionina, 1-teanina, licopeno, manganeso, melatonina, extractos o partes de cardo mariano (*Sylibum marianum*), nicotinamida, pantetina, ácido pantoténico, propóleo, semillas de calabaza, picnogenol (extracto de corteza de pino), piruvato, quercitina, resveratrol, riboflavina vitamina B2, rutina, diglucósido de secoisolaricresinol (sdg), cartílago de tiburón, isoflavonas de soja, proteínas de soja, *Spirulina*, sulforafano (derivado de glucorafanina), taurina, tiamina (vitamina B1) tocotrienoles, vinpocetina, vitamina A, vitamina B6, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, trigo/malta y sus derivados, proteínas séricas y zinc. Las composiciones de la invención también pueden incluir los siguientes componentes: L-alanina, L-arginina HCl, L-cistina, L-creatina, DL-fenilalanina, L-fenilalanina, L-glutamina, L-isoleucina, L-histidina, L-histidina HCl, L-leucina, L-lisina HCl, melatonina, L-ornitina, alfa-cetoglutarato, L-ornitina HCl, L-prolina, L-serina, L-tirosina, L-triptófano, L-valina, acetil carnitina, propionil carnitina, ácido fólico, luteína, zeaxantina, aceite de arroz, terpenos, tocoferoles, tocotrienoles, ginseng, gamma-orizanol, policosanoles, ceramidas, senósidos, complejos polivitaminicos, azúcares, maltodextrinas, flavonoides, hesperidina, naringina, diosmina, hesperidina metil chalcona, troxerutina, licopeno, resveratrol, hidrosmina y propóleo.

Las composiciones de la invención también pueden contener los aditivos y excipientes convencionales conocidos de la técnica, por ejemplo agentes estabilizantes y agentes de suspensión. Las unidades de dosificación que comprenden la composición de la invención constituyen un objeto adicional de la presente invención.

Las composiciones y las unidades de dosificación de la invención se preparan según los métodos conocidos por un experto en la técnica.

Las composiciones de la invención pueden prepararse mezclando los diversos componentes, por ejemplo añadiendo los diversos componentes al medio lipófilo seleccionado.

Las unidades de dosificación según la invención se preparan usando la composición de la invención según técnicas bien conocidas en la técnica.

## SECCIÓN EXPERIMENTAL

### Preparación 1

#### Preparación de microgránulos de ácido lipoico

Se preparan microgránulos de ácido lipoico tal como se describe en el documento WO2007/138022.

En resumen, los microgránulos se preparan mediante las etapas siguientes:

- (i) se aplica el ácido lipoico sobre núcleos inertes, obteniendo núcleos "activos";
- (ii) se aplica una capa de material aislante polimérico sobre dichos núcleos activos;
- (iii) se aplica una segunda capa polimérica sobre los núcleos recubiertos activos obtenidos en la etapa (ii); y
- (iv) se secan y se recuperan los microgránulos así obtenidos.

En la descripción anterior y en las solicitudes de patentes mencionadas anteriormente se facilitan los detalles de los materiales usados y los procedimientos.

En los siguientes ejemplos, se usan microgránulos de ácido lipoico que contienen el 50% p/p de principio activo (ácido lipoico).

**Ejemplo 1**

5

Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene:

ácido lipoico en forma de microgránulos 300 mg

10 aceite de pescado 500 mg

**Ejemplo 2**

15

Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene:

ácido lipoico en forma de microgránulos 500 mg

aceite de pescado 800 mg

20

**Ejemplo 3**

Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene:

25 ácido lipoico en forma de microgránulos 400 mg

omega 3 2000 mg

**Ejemplo 4**

30

Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene:

ácido lipoico en forma de microgránulos 300 mg

35 aceite de pescado 700 mg

gabapentina 300 mg

**Ejemplo 5**

40

Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene:

ácido lipoico en forma de microgránulos 300 mg

45 aceite de pescado 700 mg

pregabalina 120 mg

**Ejemplo 6**

50

Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene:

ácido lipoico en forma de microgránulos 300 mg

55 aceite de pescado 700 mg

gabapentina 300 mg

coenzima Q10 30 mg

60

**Ejemplo 7**

Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene:

65 ácido lipoico en forma de microgránulos 200 mg

coenzima Q10 30 mg

aceite vegetal c.s.p.

5 En los siguientes ejemplos, se usan microgránulos de ácido lipoico que contienen el 50% de principio activo (ácido lipoico) y un medio lipófilo que contiene ácido gamma-linolénico a una concentración del 20 y el 40% de principio activo (todas las concentraciones se expresan en p/p).

#### 10 **Ejemplo 8**

Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene:

ácido lipoico en forma de microgránulos 300 mg

15 ácido gamma-linolénico al 40% 312,5 mg

agentes de suspensión y estabilizantes: c.s.p.

que debe tomarse preferiblemente 4 veces al día

20

#### **Ejemplo 9**

Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene:

25 ácido lipoico en forma de microgránulos 400 mg

ácido gamma-linolénico al 40% 416 mg

agentes de suspensión y estabilizantes: c.s.p.

30

que debe tomarse preferiblemente 3 veces al día

#### **Ejemplo 10**

35 Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene:

ácido lipoico en forma de microgránulos 300 mg

40 ácido gamma-linolénico al 20% 625 mg

agentes de suspensión y estabilizantes: c.s.p.

40

que debe tomarse preferiblemente 4 veces al día

#### 45 **Ejemplo 11**

Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene:

50 ácido lipoico en forma de microgránulos 300 mg

ácido gamma-linolénico al 20% 625 mg

agentes de suspensión y estabilizantes: c.s.p.

50

55 que debe tomarse preferiblemente 3 veces al día

En los siguientes ejemplos se usan microgránulos de ácido lipoico que contienen el 50% de principio activo (ácido lipoico), un medio lipófilo que contiene ácido gamma-linolénico a una concentración del 20 y el 40% de principio activo y gránulos de benfotiamina que tienen una concentración del 50 o el 80% de principio activo (todas las concentraciones se expresan en p/p).

60

#### **Ejemplo 12**

Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene:

65

	ácido lipoico en forma de microgránulos	300 mg
	ácido gamma-linolénico al 40%	312,5 mg
5	benfotiamina al 80%	62,5 mg

agentes de suspensión y estabilizantes: c.s.p.

que debe tomarse preferiblemente 4 veces al día.

10

### **Ejemplo 13**

Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene:

15	ácido lipoico en forma de microgránulos	400 mg
	ácido gamma-linolénico al 40%	416 mg
20	benfotiamina al 80%	83 mg

agentes de suspensión y estabilizantes: c.s.p.

que debe tomarse preferiblemente 3 veces al día.

### **Ejemplo 14**

Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene:

30	ácido lipoico en forma de microgránulos	300 mg
	ácido gamma-linolénico al 20%	625 mg
35	benfotiamina al 50%	100 mg

agentes de suspensión y estabilizantes: c.s.p.

que debe tomarse preferiblemente 4 veces al día.

### **Ejemplo 15**

Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene:

40	ácido lipoico en forma de microgránulos	400 mg
45	ácido gamma-linolénico al 40%	832 mg
	benfotiamina al 80%	133 mg

agentes de suspensión y estabilizantes: c.s.p.

50

que debe tomarse preferiblemente 3 veces al día.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende microgránulos de ácido lipoico, o una de sus sales, portados en al menos un medio lipófilo.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho medio lipófilo es un componente lipófilo farmacéuticamente aceptable y/o comestible, inerte o que tiene propiedades beneficiosas para el organismo humano o animal.
- 10 3. Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque dicho medio lipófilo tiene propiedades antioxidantes.
4. Composición según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque dicho medio lipófilo comprende EPA y DHA.
- 15 5. Composición según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque dicho medio lipófilo se selecciona de aceite de pescado o aceite de hígado de bacalao.
6. Composición según la reivindicación 5, caracterizada porque dicho medio lipófilo se selecciona de aceite de pescado o aceite de hígado de bacalao en forma purificada y enriquecida en omega 3.
- 20 7. Composición según la reivindicación 6, caracterizada porque dicho medio lipófilo se selecciona de aceite de pescado y aceite de hígado de bacalao en forma purificada y enriquecida en EPA y DHA.
8. Composición según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque dicho medio lipófilo comprende ácido gamma-linolénico.
- 25 9. Composición según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque también comprende otros principios activos.
10. Composición según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque también comprende benfotiamina.
- 30 11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque está en forma de unidades de dosificación.
12. Composición según la reivindicación 11, caracterizada porque está en forma de cápsulas de gelatina.
- 35 13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 12, caracterizada porque comprende desde 10 hasta 1000 mg de ácido lipoico.
14. Composición según la reivindicación 13, caracterizada porque comprende desde 100 hasta 800 mg de ácido lipoico.
- 40 15. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizada porque comprende entre 100 y 1000 mg de aceite de pescado o aceite de hígado de bacalao en forma purificada.
16. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizada porque comprende entre 100 y 3000 mg de una mezcla de EPA y DHA.
- 45 17. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizada porque comprende 300-1000 mg de ácido gamma-linolénico.
- 50 18. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada porque también comprende un principio activo seleccionado de gabapentina, pregabalina, olmesartán, captopril, interferón, acamprosato y megestrol.
19. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada porque también comprende un principio activo con acción antioxidante.
- 55 20. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estrés oxidativo.
21. Unidad de dosificación que comprende la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.
- 60 22. Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque dicho otro principio activo es un antagonista de la angiotensina II.
23. Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque dicho otro principio activo es un inhibidor de la ACE.