

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 145**

51 Int. Cl.:

A61K 31/385 (2006.01)

A61K 38/44 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2009 E 09795450 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2387399**

54 Título: **Suplemento alimenticio para el tratamiento de neuropatías**

30 Prioridad:

13.01.2009 IT MI20090023

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

05.08.2014

73 Titular/es:

**GIELLEPI S.P.A. (100.0%)
Via Mascheroni, 4
20123 Milano, IT**

72 Inventor/es:

TERRUZZI, CARLO

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 483 145 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

Suplemento alimenticio para el tratamiento de neuropatías

5 La presente invención se refiere a una composición de sustancias que es particularmente útil para la administración a sujetos que sufren neuropatías.

Son generalmente conocidas composiciones útiles para la administración a sujetos que sufren afecciones de deficiencia particulares o en un estado de aumento de la necesidad de nutrientes específicos.

10 En el caso de las enfermedades metabólicas, tales como la diabetes, puede ocurrir una falta de sustancias fundamentales para el metabolismo y dar lugar a una necesidad de nutrientes específicos. Las polineuropatías, entre otras enfermedades, son muy comunes entre las personas que padecen diabetes. Estas también pueden ser provocadas por un déficit nutricional y se definen como neuropatías adquiridas, o por enfermedades hereditarias y, por lo tanto, se definen como neuropatías hereditarias, y también en estos casos puede tener lugar una necesidad de nutrientes específicos.

20 En particular, las enfermedades genéticas están en la base de las neuropatías hereditarias, mientras que las neuropatías adquiridas se deben a enfermedades adquiridas en el curso de la vida o son provocadas por un déficit nutricional. El denominador común de las neuropatías adquiridas es que los síntomas están ligados a un estrés oxidativo grave y/o prolongado, independientemente de las estructuras afectadas. Es conocido que el estrés oxidativo está asociado con un aumento de los radicales libres, que son las especies de oxígeno tóxicas que, mediante el daño grave de las células huésped, provocan o provocan de forma concomitante una variedad de patologías, incluyendo aquellas debidas a la edad avanzada del sujeto.

25 También se conoce que los efectos tóxicos de los radicales libres pueden ser anulados por sustancias antioxidantes, o evitados con sustancias que impiden su formación. La administración de sustancias que anulan los efectos dañinos de los radicales libres o evitan su formación puede ser beneficiosa para el tratamiento de personas que sufren de neuropatías cuyo origen es a menudo referible a los mismos radicales libres.

30 Se conocen muchas sustancias en la naturaleza que tienen un efecto antioxidante, y algunas de estas sustancias también se utilizan para la preparación de medicamentos o suplementos alimenticios o incluso en productos dermocosméticos.

35 Se pueden mencionar entre las sustancias que tienen un efecto antioxidante el ácido α -lipoico y los polifenoles de origen vegetal, vitaminas, enzimas tal como superoxido dismutasa, a continuación indicada con la sigla SOD.

40 La selección de dichas sustancias que tienen un efecto antioxidante a menudo parece estar más motivada por la cantidad de las sustancias antioxidantes que por su efecto particular, lo que da como resultado composiciones que comprenden muchas sustancias que son muy diferentes entre sí. Por consiguiente, con el fin de ser eficaces, estas composiciones tienen que ser administradas en alta cantidad de dosis por día con el fin de evitar unidades de dosificación demasiado voluminosas.

45 También se conoce el documento US2003/0228299 que describe una composición que comprende racémica de ácido α -lipoico racémico y SOD para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades de la superficie ocular. La proporción en peso entre la cantidad de SOD y la cantidad de ácido α -lipoico de la composición, según el documento US2003/0228299, está comprendida en el intervalo de 10.000 y 0,005.

50 Existe la necesidad de proporcionar una composición que utilizan la forma más eficaz, optimizando así las características beneficiosas del ácido α -lipoico en el tratamiento de neuropatías reduciendo tanto como sea posible la cantidad total de sustancias activas que tienen un efecto antioxidante, evitando así preferiblemente la necesidad de muchas administraciones diarias.

55 Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención dar a conocer una composición particularmente útil en la dieta de sujetos que sufren de polineuropatías, lo que permite satisfacer dicha necesidad, y/o permitir ventajas adicionales.

60 Dicho objetivo se consigue, según la presente invención, mediante una composición cuyas principales características se describen en la primera reivindicación, mientras que otras características se describen en las reivindicaciones 2 a 7.

Dicho objetivo se consigue también mediante un kit para el tratamiento de polineuropatías que comprende ácido α -lipoico y SOD, y mediante un suplemento alimenticio en forma de dicho kit.

65 Más particularmente, las características principales de dicho kit se especifican en la reivindicación 8 y otras características del kit se especifican en las reivindicaciones 9 a 14. La reivindicación 15 se refiere a dicha

composición para una indicación terapéutica específica. La reivindicación 16 se refiere a un suplemento alimenticio que contiene dicha composición además de un vehículo adecuado para la alimentación. Las reivindicaciones 17 a 23 se refieren a características adicionales de dicho suplemento alimenticio en forma de kit.

5 La composición, según la presente invención, comprende dos sustancias que ya se conocen de por sí, pero que están asociadas de una manera nueva y equilibrada adecuada para la administración a sujetos que sufren de neuropatías. En otras palabras, la composición, según la presente invención, ofrece la ventaja de que las propiedades del ácido α -lipoico son explotadas al máximo en el tratamiento de neuropatías, y permite, si es necesario, una disminución satisfactoria de las sustancias que tienen un efecto antioxidante, y, por lo tanto, también una reducción notable de la dosis diaria a ser administrada.

En particular, la composición, según la presente invención, ofrece la ventaja de un aumento de la eficacia de los componentes ácido α -lipoico y SOD, debido a un efecto complementario y sinérgico inesperado.

15 Otra ventaja de la composición, según la presente invención, es que los dos componentes se pueden administrar juntos, obteniendo así ventajas claras desde el punto de vista de la facilidad de administración, menor número de unidades de dosificación que se toman, y mínimo impedimento de la dosis.

20 Preferentemente, el efecto sinérgico es permitido por una ingestión sustancialmente simultánea o concomitante, o alternativamente consecutiva, de los dos componentes. Para este propósito de la ingestión simultánea, los dos componentes se asocian en la misma unidad de dosificación, en forma de comprimido, cápsula, microgránulos, o unidades de dosificación similares.

25 Cabe señalar que dicha proporción es menor y tiene un límite inferior en comparación con la composición conocida del documento US2003/0228299 para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades de la superficie ocular. Este dato es una clara evidencia de que el solicitante ha descubierto la existencia de dicho efecto sinérgico, debido a la ingestión sustancialmente simultánea de ácido α -lipoico y SOD con respecto a la utilización por separado e independiente de las sustancias individuales, sin una correlación específica. En otras palabras, gracias al efecto sinérgico que es posible utilizar cantidades notablemente reducidas de las dos sustancias, con respecto a las cantidades conocidas del documento mencionado anteriormente. Dicho efecto sinérgico se ha verificado a través de una serie de pruebas experimentales de las cuales se muestran a continuación tres ejemplos.

35 El primer componente para el suplemento alimenticio, según la presente invención es ácido α -lipoico, una sustancia natural cuyas propiedades antioxidantes ya son conocidas y que, por lo tanto, no necesita una descripción detallada. En una realización preferente el ácido α -lipoico está presente en la composición en una cantidad comprendida entre 300 mg y 1200 mg, y preferentemente entre 300 mg y 600 mg, según la dosis de hipótesis y de la forma de administración.

40 El otro componente del suplemento alimenticio, según la presente invención, es la enzima SOD, también una sustancia natural cuyas propiedades son ya conocidas y, por lo tanto, no requiere una descripción detallada específica. En una realización preferente de la presente invención, se introduce SOD en el suplemento alimenticio en cantidades comprendidas entre 0,2 mg y 10 mg, preferiblemente entre 1 mg y 5 mg, según la dosis de hipótesis y de la forma de administración.

45 La enzima SOD es una sustancia de origen natural que puede ser obtenida industrialmente por extracción del zumo de una variedad de melón maduro, o por extracción y purificación de biomasa derivada de algas espirulina. El producto derivado de la extracción de zumo de melón es una mezcla de enzimas, o conjunto enzimático, que tiene un efecto antioxidante con prevalencia de SOD. El producto derivado de la biomasa es SOD que tiene un alto grado de pureza. Para este fin, es preferente la utilización del conjunto enzimático por su alta capacidad antioxidante y por la mayor estabilidad del producto, que está disponible en el mercado en forma microencapsulada.

55 En una realización preferente de la presente invención, los dos componentes ácido α -lipoico y SOD son los únicos principios activos, por ejemplo, los únicos antioxidantes de la composición. Esta realización tiene la ventaja de permitir una reducción adicional del peso y volumen de la unidad de dosificación del suplemento alimenticio.

60 En otra realización de la presente invención, el suplemento puede comprender un tercer componente que tiene el fin de modificar de forma ventajosa algunas de las características terapéuticas del mismo. Por ejemplo, se puede utilizar como tercer componente lactoferrina, una sustancia natural que se extrae de la leche humana o bovina. Se conoce que esta sustancia tiene la propiedad de quelar dos iones férricos por molécula, evitando así la formación de especies tóxicas de oxígeno. Por lo tanto, no requiere una descripción detallada específica.

65 En una realización preferente de la presente invención, la lactoferrina está contenida en el suplemento alimenticio en cantidades comprendidas entre 1 y 50 mg, preferentemente entre 30 y 40 mg, según la dosis de hipótesis y de la forma de administración.

La composición, según la presente invención, puede estar en forma de un kit que comprende ácido α -lipoico y SOD

para una utilización concomitante o consecutiva, tal como por ejemplo, bolsas, comprimidos, microgránulos, en forma líquida o sólida o cualquier otra forma adecuada para el tratamiento de neuropatías, y en particular polineuropatías atribuibles a procesos degenerativos provocados por la formación de radicales libres.

- 5 La composición, según la presente invención, también puede ser utilizada en adición a un vehículo adecuado para la alimentación con el fin de formar un suplemento alimenticio, en particular un suplemento alimenticio destinado a completar la dieta de sujetos que sufren neuropatías.

10 Tal como se mencionó anteriormente, con el fin de demostrar la sinergia de los dos componentes de la composición, a continuación se muestran los resultados de las pruebas llevadas a cabo en muestras de ácido α -lipoico y SOD tratadas de forma singular, tratados en combinación en tres muestras a diferentes dosificaciones, y con la adición de lactoferrina, como tercer componente específico.

15 EJEMPLO 1

La prueba se llevó a cabo *in vitro* en una línea celular de neuronas dopaminérgicas, denominadas SH-SY5Y, que *in vivo* representan el objetivo de las neuropatías periféricas. Las células mencionadas anteriormente se cultivaron y se estimularon con agentes externos para el fin de la preparación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno con el fin de reproducir las condiciones similares a las descritas *in vivo* en neuropatías. A continuación, se analizaron dos parámetros para la evaluación de los efectos neuroprotectores de las sustancias ensayadas, es decir, la muerte apoptótica neuronal y la actividad antioxidante total (TAA), como índice del estado antioxidante celular (ensayo ABTS).

20 Las células se cultivaron en medio de crecimiento DMEM (medio de Eagle modificado de Dulbecco) que contenía el 10% de FBS (suero fetal bovino) previamente desactivado a 57°C durante 30 minutos, el 1% de penicilina-estreptomicina (Penicilina 5000 UI y Estreptomicina 5 mg/ml) y el 1% de L-glutamina (preparada previamente disolviendo 0,146 g de glutamina en 5 ml de H₂O bidestilada y mediante filtrado con un filtro de 0,22 μ m de acetato de celulosa) en placas para crecimiento celular que tenían un diámetro de 100 mm y tratadas según el siguiente procedimiento:

- 30 1) crecimiento en el medio de crecimiento mencionado anteriormente basado en DMEM en atmósfera humidificada a 37°C con 5% de CO₂;
- 35 2) separación de las células cuando han llegado al estado denominado desprendimiento con una solución de EDTA-Tripsina 0,02 - 0,05% y la dilución 1:5 ó 1:10 en nuevas placas que tienen el mismo diámetro;
- 3) eliminación de las células y recuento con una cámara de Burker, después de la coloración con azul de tripano.

40 El estudio de la apoptosis se llevó a cabo en placas que contenían 12 ml de una suspensión celular de las células a una densidad de $1,25 \times 10^5$ células/ml.

El estudio de la actividad antioxidante se llevó a cabo con nuevas placas adicionales que contenían 12 ml de una suspensión celular de las células a una densidad de $3,5 \times 10^5$ células/ml.

45 A las placas preparadas tal como se ha descrito anteriormente se añadió ácido α -lipoico o SOD en solución líquida a la concentración pertinente a ser estudiada.

50 Las placas se sometieron a incubación adicional durante 24 horas a 37°C y 5% de CO₂ a fin de permitir la formación de una monocapa celular.

La etapa de cultivo celular es seguido por la estimulación con el fin de promover el estrés oxidativo mediante la utilización de neurotoxina, 6-hidroxidopamina (6-OHDA), a una concentración de 100 μ M o peróxido de hidrógeno H₂O₂ a una concentración de 300 μ M.

55 A continuación, el análisis de los cultivos de células seguido de la muerte neuronal de tipo apoptótica se analizó por el método TUNEL que utiliza la técnica de inmunofluorescencia con el fin de determinar el número de núcleos apoptóticos que se caracterizan por la fragmentación del ADN. En detalle, se utilizó el kit de detección de muerte celular *in situ* TMR (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), que muestra el ADN fragmentado a través de un fluoróforo que absorbe en la región del rojo, que a continuación se analizó por microscopía de fluorescencia. El grado de apoptosis se determinó como la proporción entre el número de los núcleos positivos a apoptosis por el método TUNEL y el número total de núcleos.

60 El TAA se evaluó mediante la utilización de un radical de extinción, el catión radical de ácido 2,2'-amino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico) (ABTS) un cromóforo azul/verde que tiene absorción característica a 734 nm.

65 En los estudios, se utilizó un producto proporcionado por Labochim S.p.A, Milán, como ácido α -lipoico (producto

racémico R, S) y se utilizó como SOD un producto proporcionado por la compañía francesa BIONOV llamado EXTRAMEL, disponible como gránulos microencapsulados y que tiene una actividad de SOD garantizada de 14.000 UI/g. El medio de crecimiento se elaboró con base de DMEM de BioWhittaker, Walkersville, MD, EE.UU., con las adiciones de FBS de Sigma Chemical, San Luis, MO, EE.UU. y glutamina del mismo proveedor.

Las muestras de tres concentraciones se analizaron tanto para determinar ácido α -lipoico, y para determinar SOD, con el propósito de encontrar la concentración mínima eficaz de cada componente en la reducción de la producción de especies reactivas de oxígeno y apoptosis y libre de efectos citotóxicos. Las tablas 1 y 2 muestran los resultados de estos experimentos para ácido α -lipoico y SOD, respectivamente.

Tabla 1

Dosis única de ácido α -lipoico	3 mg/ml	6 mg/ml	12 mg/ml
Reducción de la apoptosis	-12%	-25%	-28%
Reducción total de radicales libres	-15%	-27%	-28%

Tabla 2

Dosis única de SOD	2 μ g/ml	20 μ g/ml	100 μ g/ml
Reducción de la apoptosis	-8%	-15%	-25%
Reducción total de radicales libres	-11%	-29%	-32%

EJEMPLO 2

Se utilizaron las mismas sustancias, principios activos y células neuronales humanas preparadas y estimuladas tal como se describió en el ejemplo 1. En tres muestras diferentes, se utilizaron cantidades de ácido α -lipoico y SOD para cada muestra que corresponden respectivamente a dosis de 300 mg y 0,2 mg, 600 mg y 2 mg, 1200 mg y 10 mg de una unidad de dosificación del suplemento alimenticio. Las concentraciones utilizadas fueron menores que los valores que se consideran que son citotóxicos para los dos componentes, y se indican en la tabla 3.

La asociación de ácido α -lipoico y SOD para cada muestra mostró en todas las concentraciones ensayadas un sorprendente efecto sinérgico con respecto a las sustancias utilizadas solas en las mismas dosificaciones. El efecto sinérgico se puede resumir en la siguiente tabla 3, que muestra los porcentajes de reducción de apoptosis y de los radicales libres:

Tabla 3

Dosis combinada	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
Dosis de ácido α -lipoico	3 mg/ml	6 mg/ml	12 mg/ml
Dosis de SOD	2 μ g/ml	20 μ g/ml	100 μ g/ml
Reducción de la apoptosis	-30%	-67%	-76%
Reducción total de radicales libres	-41%	-69%	-78%

La apoptosis, evaluada como la reducción del número de núcleos apoptóticos positivos en TUNEL, fue significativamente inferior que los resultados del ejemplo 1. Los resultados muestran una mejora de casi tres veces en términos de reducción total de radicales libres con respecto a los resultados del ejemplo 1.

EJEMPLO 3

Se utilizaron las mismas sustancias, principios activos y células neuronales humanas preparadas y estimuladas tal como se describió en el ejemplo 1. En tres muestras diferentes, se utilizaron cantidades de ácido α -lipoico, SOD y lactoferrina para cada muestra que corresponden respectivamente a dosis finales de 300 mg y 0,2 mg, y 1 mg; 600 mg, 2 mg, y 10 mg; 1200 mg, 10 mg y 50 mg. Las concentraciones utilizadas fueron seleccionadas por debajo de los valores que se consideran que son citotóxicos para los dos componentes, y se indican en la tabla 4. Se utilizó una

lactoferrina bovina suministrada por Morinaga Milk Industries, Japón.

De los resultados mostrados en la tabla 4 es evidente que la adición de lactoferrina a la composición de ácido α -lipoico y SOD añade otras ventajas.

5

Tabla 4

Dosis combinada	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
Dosis de ácido α -lipoico	3 mg/ml	6 mg/ml	12 mg/ml
Dosis de SOD	2 μ g/ml	20 μ g/ml	100 μ g/ml
Dosis de lactoferrina	10 μ g/ml	100 μ g/ml	500 μ g/ml
Reducción de la apoptosis	-35%	-70%	-81%
Reducción total de los radicales libres	-45%	-73%	-86%

10 La determinación cuantitativa de las especies de oxígeno reactivo de la apoptosis se llevó según procedimientos analíticos internacionales descritos brevemente en el ejemplo 1.

15 Gracias al efecto sinérgico del ácido α -lipoico y la SOD, obtenido preferentemente mediante una unidad de dosificación única diaria, el suplemento alimenticio, según la presente invención, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de neuropatías en concentraciones notablemente más bajas que las de la técnica conocida, que hace posible la administración al paciente en una única dosis diaria.

20 Dependiendo de la dosis y la forma de administración, el suplemento alimenticio, según la presente invención, también puede comprender otras sustancias que tienen efecto antioxidante tales como, por ejemplo, vitamina E y vitamina C, o, tal como se mencionó anteriormente, lactoferrina humana o bovina y excipientes, sabores y otras sustancias que tienen actividad conocida en función del objetivo deseado. Dichas sustancias son, por ejemplo, maltodextrina, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, sílice coloidal, hidroxipropil metilcelulosa, polivinilpirrolidona y sus derivados, croscaramelosa sódica, etc. Las cantidades óptimas de dichas sustancias también tienen que ser seleccionadas caso a caso en función de la dosis y de la forma de administración de la composición, según la presente invención.

25 La técnica de preparación de la composición, según la presente invención, también se selecciona en función del tipo de administración y otras consideraciones prácticas tal como se muestra en los siguientes ejemplos.

30 EJEMPLO 4

Comprimido de liberación rápida

35 Para la preparación de un suplemento alimenticio en una unidad de dosificación en forma de comprimidos deglutibles de liberación rápida que contienen 600 mg de ácido α -lipoico y 20 mg de SOD microencapsulada que es equivalente a 4 mg de enzima, 5 mg de vitamina E, 10 mg de lactoferrina, se llevaron a cabo las siguientes etapas:

- a) granular en lecho fluidizado ácido α -lipoico, maltodextrina y polivinilpirrolidona en una proporción de 90:8:2;
- 40 b) mezclar el producto obtenido con fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, SOD microencapsulada (14.000 UI/mg), vitamina E CWS 50%, lactoferrina bovina, polivinilpirrolidona, croscaramelosa, talco, lecitina de soja, estearato de magnesio en una proporción tal que 1 g de mezcla contiene 600 mg de ácido α -lipoico y 20 mg de SOD microencapsulada 14.000 UI/g;
- 45 c) comprimir en una máquina de compresión que tiene perforadoras de politetrafluoroetileno con el fin de mejorar la separación de las tabletas de las perforadoras. Son preferentes perforadoras de rombo dado que esta forma permite una fácil ingestión,
- 50 d) hilatura de los comprimidos en una máquina de hilado GS con hidroxipropilmetilcelulosa, ácido esteárico, dióxido de titanio y colorantes.

El producto obtenido o la unidad de dosificación obtenida es un comprimido que tiene forma de rombo y peso aproximadamente de 1.000 mg, recubierto y coloreado con el fin de mejorar el aspecto y el caso de hipótesis.

55 Los comprimidos obtenidos tienen un tiempo de desintegración menor de 15 minutos y una disolución muy rápida de manera que libera el ácido α -lipoico en menos de 30 minutos, mientras que la SOD microencapsulada con

sustancias grasas puede pasar la barrera gástrica.

EJEMPLO 5

5 Preparación de la bolsa

Con el fin de preparar el producto en monodosis que contienen 1.200 mg de ácido α -lipoico y 50 mg de SOD granular que es equivalente a 10 mg de enzima, se puede seguir el siguiente procedimiento.

10 Se esferonizó en húmedo con un esferonizador adecuado una mezcla de ácido α -lipoico, maltodextrinas, polivinilpirrolidona, y carboximetilcelulosa en una proporción preferente de 70:28,5:1:0,5 con el fin de obtener un granulado fino con tamaño de partícula entre 300 μ m y 1 mm. El granulado obtenido por el esferonizador se seca con aire caliente en un granulador de lecho fluidizado de tipo Glatt hasta que se obtiene una humedad residual inferior al 0,5%.

15 El granulado obtenido de esta manera se mezcla en proporciones adecuadas en mezclador bicónico o en V con maltodextrina, azúcar, carboximetilcelulosa, saborizantes, SOD microencapsulada granular. Un kg de la mezcla final tiene la siguiente composición: ácido α -lipoico 38,08%, azúcar 43,32%, 10,82% maltodextrina 10,82%, carboximetilcelulosa 4,44%, saborizante 2,22%, SOD microencapsulada 1,2%.

20 La mezcla homogénea obtenida de esta manera se divide en bolsas monodosis monoacopladas de papel de aluminio-polietileno u otro material adecuado mediante una máquina de llenado Marchesim RC600 u otra máquina de llenado de uso farmacéutico. La división, si se lleva a cabo mediante la dosificación de 4,5 g de mezcla por bolsa única para que el contenido medio de ácido α -lipoico y SOD microencapsulada es aproximadamente de 1.200 mg y 50 mg, respectivamente.

25 El contenido de una bolsa puede ser suspendido en aproximadamente 150 ml de agua para preparar una bebida de fácil ingestión oral.

30 EJEMPLO 6

Microgránulos de liberación controlada

35 Con el fin de obtener una liberación controlada de los principios activos, se puede llevar a cabo la preparación de microgránulos, como unidades de dosificación que contienen los principios activos y recubiertas con sustancias permitidas por las normativas de alimentos que permiten una liberación lenta y controlada.

40 Esta tecnología es muy bien conocida para preparaciones farmacéuticas y consiste en depositar sobre azúcar u otros microgránulos de sustancias los principios activos que, a continuación, también se recubren con excipientes tales como goma laca y otros excipientes para uso alimentario, tales como estearato de magnesio, talco, celulosa microcristalina, etc., que, siendo gastrorresistente, retrasa la liberación de los principios activos en el primer intestino.

45 Se pueden preparar microgránulos que contienen los principios activos y excipientes en una proporción de 30:70.

Las mezclas de microgránulos con un recubrimiento de goma laca diferente pueden tener diferentes perfiles de liberación.

50 Por ejemplo, tres gramos de microgránulos pueden contener 900 mg de ácido α -lipoico

La SOD microencapsulada en forma granular se mezcla en un mezclador en V con el fin de obtener una mezcla de microgránulos de SOD que tienen proporciones variables.

55 Por ejemplo, se puede mezclar el 30% de microgránulos de ácido α -lipoico y SOD granular microencapsulada en una proporción del 98,35% y 1,65%.

Los microgránulos se pueden utilizar para el llenado de cápsulas de gel en las siguientes proporciones:

60 Cápsula de tipo "OO": 610 mg de mezcla que contiene aproximadamente 180 mg de ácido α -lipoico y 10 mg de SOD.

Cápsula de tipo "O": 340 mg de mezcla que contiene aproximadamente 100 mg de ácido α -lipoico y 5,6 mg de SOD.

65 Con el fin de alcanzar dosis más altas, los microgránulos se pueden dispersar en una mezcla de sorbitol y carragenanos con sabores y edulcorantes intensivos para la preparación de una bebida extemporánea que se espesa por medio de los carragenanos de manera que los microgránulos se mantienen en suspensión y se pueden

asumir fácilmente.

- 5 Por ejemplo, 2 g de microgránulos y 20 g de SOD granular que es equivalente a 4 mg de enzima se pueden mezclar con 6 g de una mezcla que contiene sorbitol y agentes espesantes. Dicha preparación, adecuadamente envasada en una bolsa de dosis única, puede ser suspendida en 100 ml de agua y es adecuada para la administración de 600 mg de ácido α -lipoico y 20 g de SOD granular.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para utilizar en un método para el tratamiento de polineuropatías, caracterizada porque comprende ácido α -lipoico y SOD (SUPERÓXIDO DISMUTASA).
2. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el ácido α -lipoico y la SOD están contenidos en la misma unidad de dosificación.
- 10 3. Composición para utilizar, según la reivindicación 1 ó 2, en la que el ácido α -lipoico y la SOD son los únicos ingredientes activos.
- 15 4. Composición para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ácido α -lipoico está comprendido en cantidades entre 300 mg y 1200 mg y la SOD está comprendida en cantidades entre 0,2 mg y 10 mg.
- 20 5. Composición para utilizar, según la reivindicación 4, en la que el ácido α -lipoico está comprendido en cantidades entre 300 mg y 600 mg y la SOD está comprendida en cantidades entre 1 mg y 5 mg.
6. Composición para utilizar, según las reivindicaciones 1, 2, 4 ó 6, en la que la composición también contiene lactoferrina.
- 25 7. Composición para utilizar, según la reivindicación 6, en la que la lactoferrina está comprendida en cantidades entre 1 y 50 mg.
8. Kit para utilizar en un método para el tratamiento de polineuropatías que comprende ácido α -lipoico y SOD para la utilización simultánea o consecutiva.
- 30 9. Kit para utilizar, según la reivindicación 8, en el que el ácido α -lipoico y la SOD están contenidos en la misma unidad de dosificación.
- 35 10. Kit para utilizar, según la reivindicación 8 ó 9, en el que el ácido α -lipoico y la SOD son los únicos ingredientes activos.
11. Kit para utilizar, según con cualquiera de las reivindicaciones anteriores de 8 a 10, en el que el ácido α -lipoico está comprendido en cantidades entre 300 mg y 1200 mg y la SOD está comprendida en cantidades entre 0,2 mg y 10 mg.
- 40 12. Kit para utilizar, según la reivindicación 11, en el que el ácido α -lipoico está comprendida en cantidades entre 300 mg y 600 mg y la SOD está comprendida en cantidades entre 1 mg y 5 mg.
- 45 13. Kit para utilizar, según las reivindicaciones 8, 9, 11 ó 12, que también contiene lactoferrina.
14. Kit para utilizar, según la reivindicación 13, en el que la lactoferrina está comprendida en cantidades entre 1 y 50 mg.
- 50 15. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para utilizar en un método para el tratamiento de neuropatías, y en particular, polineuropatías, en referencia a los procesos degenerativos provocados por la formación de radicales libres.
- 55 16. Suplemento alimenticio para utilizar en un método para el tratamiento de polineuropatías que contiene una composición, según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, además de un vehículo adecuado para alimentación.
17. Suplemento alimenticio para utilizar en un método para el tratamiento de polineuropatías en forma de un kit, según la reivindicación 8.
18. Suplemento alimenticio para utilizar en un método para el tratamiento de polineuropatías en forma de un kit, según la reivindicación 9.
- 60 19. Suplemento alimenticio para utilizar en un método para el tratamiento de polineuropatías en forma de un kit, según la reivindicación 10.
20. Suplemento alimenticio para utilizar en un método para el tratamiento de polineuropatías en forma de un kit, según la reivindicación 11.
- 65 21. Suplemento alimenticio para utilizar en un método para el tratamiento de polineuropatías en forma de un kit,

según la reivindicación 12.

22. Suplemento alimenticio para utilizar en un método para el tratamiento de polineuropatías en forma de un kit, según la reivindicación 13.

5

23. Suplemento alimenticio para utilizar en un método para el tratamiento de polineuropatías en forma de un kit, según la reivindicación 14.