



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0712517-8 A2**

(22) Data de Depósito: 25/05/2007
(43) Data da Publicação: 04/09/2012
(RPI 2174)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/50
A61K 31/385
A23L 1/30

(54) **Título:** PÉTELES DE ÁCIDO LIPÓICO

(30) **Prioridade Unionista:** 25/05/2006 IT MI 2006 A 001024

(73) **Titular(es):** Eurand Pharmaceuticals LTD

(72) **Inventor(es):** Boltri, Luigui, Fabiani Flavio, Magri, Paolo, Mapelli, Luigui, Nardi, Antonio, Salvi, Annibale, Villani, Flavio

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007055124 de 25/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/138022 de 06/12/2007

(57) **Resumo:** SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO, QUE CONTÉM PARTÍCULAS DE SUBSTÂNCIA ATIVA, COM FLUXO MAIS ALTO DE SUBSTÂNCIA ATIVA. A presente invenção refere-se a um sistema terapêutico transdérmico, de preferência, como emplastos transdérmico, que tem uma matriz que contém substância ativa, que consiste, substancialmente, em um material de base insolúvel em água, tal como, por exemplo, borracha e polímeros sintéticos, nos quais corpos de inclusão solúveis em água ou intumescíveis em água, por exemplo, de álcool polivinílico ou polietilenglicol, estão embutidos, que contém partículas de substância ativa micronizadas ou em nano-escala.

PÉLETES DE ÁCIDO LIPÓICO**CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se a formulações a base de
5 ácido lipóico ou seus análogos.

ESTADO DA TÉCNICA

O ácido 1,2-ditiolano-3-pentanóico (geralmente
conhecido como ácido lipóico ou ácido tióctico), é um
10 princípio ativo com atividade antioxidante que é utilizado
para o tratamento de várias doenças; além disto, muitos
estudos clínicos a propósito de novos usos terapêuticos
estão em andamento em vários centros e hospitais. Doenças
do fígado e biliares, polineuropatias, polineuropatias
15 diabéticas, polineuropatias associadas com outras doenças,
envenenamento com cogumelos, demência, infecções virais,
hipercolesterolemia, dislipidemia, doenças renais, doença
de Alzheimer, patologias tumorais são exemplos de
tratamentos terapêuticos bem estabelecidos ou experimentais
20 que empregam esta substância. Este composto é interessante
também porque promove o metabolismo e é utilizada como
suporte em algumas terapias ou tratamentos farmacológicos,
como, por exemplo, regimes farmacológicos incluindo a
administração de agentes quimioterápicos, ou em pacientes
25 submetidos a ciclos de hemodiálise ou em pacientes
submetidos a tratamento de desintoxicação.

A preparação de formas de dosagem sólidas baseadas em
ácido lipóico apresenta vários problemas relacionados com a
biodisponibilidade, processo de produção, escolha da forma

química específica do composto ativo, estabilidade do composto.

O composto é fracamente solúvel em água, tem um ponto de fusão baixo, e é instável sob várias condições ambientais, produzindo produtos de polimerização, presumidamente consistindo em cadeias lineares de ácido 6,8-ditiooctanóico interconectadas por ligações dissulfeto (B.V. Richard *et al.*, JACS, 78, 1956, 6148-6149; JACS, 78, 1956, 5079-81).

O estado da técnica descreve várias formulações adequadas para administração oral; entretanto as ditas formulações ainda não solucionaram o problema relacionado a este composto ativo específico.

Por exemplo, têm sido preparadas formulações farmacêuticas a base de ácido lipóico que asseguram níveis plasmáticos de ácido lipóico por mais de 4 horas (EP 1082107, Res. Medical Institute); estas formulações de liberação controlada são tabletes ou formas de dosagem unitária múltiplas (por exemplo, núcleos inertes revestidos com ácido lipóico e um agente de revestimento entérico) obtidas por granulação do ácido lipóico e subsequente adição de copolímeros de éster de metacrilato.

Tabletes de liberação controlada contendo, por exemplo, ácido lipóico, caracterizados pela presença de copolímeros específicos provendo boa resistência mecânica durante a compressão, são também conhecidos (US 2005/0152977, Roehm). Tabletes a base de ácido lipóico têm sido preparados por compressão direta; os tabletes assim obtidos são então revestidos com uma membrana gastroentérica; estes tabletes exibem biodisponibilidade

aumentada em comparação com tabletes contendo o composto ativo na forma ácida (US 6348490, Asta).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 Foi agora surpreendentemente observado que formulações de ácido lipóico podem ser obtidas a partir de núcleos inertes revestidos externamente com ácido lipóico. Os núcleos ativos assim obtidos são revestidos com uma primeira camada de material polimérico isolante e então com
10 um revestimento polimérico que é insolúvel no pH gástrico.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O termo "ácido lipóico" utilizado na presente invenção compreende a mistura racêmica e qualquer outra
15 mistura (em diferentes proporções) de enantiômeros R(+) e S(-), bem como as formas puras dos enantiômeros R(+) e S(-) individuais. Em adição à forma ácida, o termo acima inclui também as formas salinas. Sais de ácido lipóico com carnitina (WO 04/094403) estão também incluídos entre as
20 formas salinas. É possível se utilizar um ácido lipóico comercialmente disponível, ou o ácido lipóico pode ser produzido de acordo com os processos descritos, por exemplo, nos documentos WO 02/300917, WO 02/300918, WO 02/300919, MI 2005A00466.

25 Os péletes da invenção são compostos de núcleos inertes revestidos com ácido lipóico (aqui definidos como "núcleos ativos") e revestidos adicionalmente com dois revestimentos poliméricos: uma camada isolante interna e uma membrana polimérica externa que é insolúvel a pH ácido.

Os núcleos inertes podem ser selecionados de núcleos de sacarose, núcleos de celulose micro-cristalina ou núcleos feitos de outros materiais inertes. Núcleos com tamanhos definidos são comercialmente disponíveis, e podem ser escolhidos com base no tamanho desejado. Por exemplo, núcleos de celulose micro-cristalina (Cellets) estão disponíveis com um tamanho de partícula variando de 200 a 355 μm (>96%), ou de 100 a 200 μm (>96%); tais núcleos apresentam uma densidade volumétrica de 0,80 g/cm^3 ; são insolúveis em água e etanol e apresentam um grau de esfericidade de 0,90. Núcleos de sacarose são disponíveis comercialmente sob o nome de "esferas de açúcar"; por exemplo, é possível se utilizar esferas de açúcar de tamanho 35 com uma granulometria de: >425 μm \geq 90%; > 600 μm \leq 10%; > 710 μm = 0%, densidade aparente após sedimentação: 0,8-1,1 g/ml .

Núcleos inertes têm a vantagem de seus tamanhos serem definidos e homogêneos. Conseqüentemente, o revestimento com ácido lipóico resulta em núcleos ativos de tamanho homogêneo, desta forma assegurando alta reprodutibilidade do produto final. Além disto, a utilização destes núcleos inertes torna possível uma carga de altas quantidades de ácido lipóico e, por esta razão, a obtenção de produtos finais contendo altas quantidades do composto ativo. Uma vantagem adicional da utilização de núcleos inertes é representada pelo fato de que é possível se preparar produtos a base de lipóico não envolvendo etapas que levam à degradação do ácido lipóico; de fato, o processo de preparação do pélete da invenção requer a aplicação de

técnicas que permitem a preservação da integridade química do ácido lipóico.

A quantidade de ácido lipóico presente no núcleo inerte depende do tipo e tamanho do núcleo, do propósito da aplicação, bem como da dose final desejada. A quantidade de ácido lipóico aplicada ao núcleo em geral varia de 5 a 60% do peso do núcleo ativo conforme definido previamente; a quantidade ótima é determinada pelo especialista no campo.

10 Ao núcleo ativo assim obtido, é adicionada a camada isolante composta de um revestimento polimérico. O revestimento compreende um ou vários polímeros, entre os quais é preferida hidroxipropil metilcelulose (HPMC) (Opadry, Pharmacoat). Outros polímeros, por exemplo, 15 hidroxipropilcelulose (HPC), álcool polivinílico, goma arábica, polivinilpirrolidona, Kollidon A64 (copolividona), polietilenoglicol, podem ser também utilizados para este propósito. Um exemplo de revestimento isolante é uma suspensão de HPC (Klucel LF) e talco em etanol. Este 20 revestimento separa o ácido lipóico da camada polimérica gastro-resistente externa.

Finalmente, é provido um revestimento polimérico externo adicional, depositado externamente sobre os núcleos ativos com a camada isolante. O dito revestimento 25 adicional pode prover um efeito gastroprotetor aos péletes; alternativamente, provê um efeito gastro-resistente. Vários tipos de polímeros podem ser utilizados para preparar este revestimento adicional. Exemplos destes são polímeros com um pK que assegura sua insolubilidade a 30 valores de pH baixos, tipicamente abaixo de 5. Exemplos

representativos incluem ésteres de celulose e seus derivados (como, por exemplo, acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose), polivinil acetato-ftalato, copolímeros de ácido metacrílico e ésteres metilacrilato, shellac. Estes polímeros estão disponíveis comercialmente sob as marcas registradas Cellacefate (acetato ftalato de celulose), Eudragit L100, S100, L30D, aquateric (acetato ftalato de celulose), Aquoat (acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose), HP55 (ftalato de hidroxipropilmetilcelulose). O dito revestimento externo adicional pode ser também formado por uma mistura dos polímeros listados acima ou polímeros com características similares ou misturas destes. A seleção da mistura pode ser realizada de maneira a se obter um perfil de liberação adequado para a aplicação final específica desejada.

O peso total dos revestimentos poliméricos (primeiro + segundo revestimentos) depende do tipo de núcleo utilizado, da quantidade de ácido lipóico carregado, do perfil de solubilização desejado; e pode variar de 5 a 60%, preferivelmente de 10 a 60% em peso com base no peso total do pélete; peso total do pélete significa o peso do núcleo ativo mais o do revestimento polimérico duplo.

Desta forma, este revestimento representa uma camada homogênea que isola completamente o ácido lipóico do ambiente externo.

O segundo revestimento pode conter um plastificante selecionado de: triacetina, citrato de tiburila, citrato de

trietila, citrato de acetil-tri-n-butila, ftalato de dietila, sebacato de dibutila. O plastificante pode ser adicionado em uma quantidade igual a 3-30% em peso do polímero gastro-resistente, preferivelmente 8-25% em peso, ainda mais preferivelmente 10%. A escolha e quantidade do plastificante dependem do polímero, do tipo de revestimento selecionado para o depósito do filme (solvente orgânico, solvente aquoso, suspensão pós).

A presente invenção refere-se também a um processo para a preparação do pélete de ácido lipóico descrito acima, compreendendo as seguintes etapas:

- (i) aplicação de ácido lipóico sobre núcleos inertes, produzindo núcleos ativos;
- (ii) aplicação de um revestimento isolante polimérico sobre os núcleos ativos obtidos na etapa (i);
- (iii) aplicação de um revestimento polimérico sobre os núcleos ativos obtidos na etapa (ii);
- (iv) secagem e recuperação dos núcleos ativos revestidos obtidos na etapa (iii).

A aplicação do composto ativo é realizada na etapa (i) pela adição de ácido lipóico, na forma de solução, pó ou dispersão, aos núcleos. No caso de suspensão aquosa, o ácido lipóico pode ser suspenso em água ou na presença ou na ausência de um ligante. A utilização de um ligante pode melhorar a performance da suspensão quando é utilizada na etapa de deposição. No lugar ou em conjunto com um ligante, alguns outros ingredientes podem ser adicionados de maneira a aumentar a estabilidade do ácido lipóico;

exemplos destes ingredientes são: sais de amônio, sais de EDTA.

No caso de ser escolhida a aplicação na forma de solvente, pode ser utilizado, por exemplo, etanol, acetona
5 ou outros solventes ou suas misturas. Também outras misturas de solventes orgânicos com soluções tampão podem ser utilizadas, por exemplo, misturas de etanol tampões fosfato. Estas misturas podem ser compostas de etanol/tampão fosfato 50 mM pH 6,8 em proporções variando
10 de 80:20 a 90:10. Nestas soluções, o ácido lipóico é estável por pelo menos 24 horas se armazenado à temperatura ambiente e protegido da luz. O ácido lipóico é dissolvido nestes solventes a uma concentração ótima variando de 20 a 30% em peso, dependendo do tipo de solvente ou mistura
15 solvente utilizados. A aplicação da solução de ácido lipóico sobre o núcleo é realizada por umectação e subsequente evaporação do solvente na presença de ar a uma temperatura abaixo de 40°C, preferivelmente variando entre 36 e 38°C. Este procedimento produz núcleos ativos com um
20 baixo teor de solventes residuais.

A etapa (ii) envolve o revestimento dos núcleos ativos com um filme polimérico isolante. O polímero de revestimento pode ser aplicado a partir de soluções ou dispersões e é escolhido daqueles listados previamente. O
25 solvente selecionado para a dispersão do polímero depende do polímero em si e pode ser um solvente aquoso ou orgânico. Podem ser também utilizadas soluções ou dispersões poliméricas disponíveis comercialmente. Este revestimento pode ser aplicado ao núcleo por técnicas de
30 revestimento comumente utilizadas no campo, como, por

exemplo, revestimento em leito fluidizado, bacia, etc. Finalmente os solventes são removidos por técnicas que mantêm a estrutura química do ácido lipóico intacta.

O polímero é aplicado em uma quantidade que varia
5 dependendo do produto final desejado; da mesma forma, a escolha do material isolante depende do formato final desejado.

A etapa (iii) envolve a deposição da camada polimérica sobre os núcleos revestidos com a camada
10 isolante.

Para a deposição desta camada polimérica, são utilizadas soluções poliméricas em solventes orgânicos, por exemplo, etanol, acetona, ou suspensões aquosas do polímero. Os polímeros são escolhidos daqueles listados
15 acima. A técnica de revestimento pode ser escolhida das técnicas comumente utilizadas neste campo, operando, por exemplo, em leito fluido ou bacia.

Na etapa (iv) os péletes são secados de acordo com procedimentos bem conhecidos do especialista no campo,
20 possibilitando a remoção de solventes residuais do processo de fabricação.

Durante as etapas (i)-(iii) do processo, etapas de secagem podem ser introduzidas de maneira a se remover os solventes residuais utilizados para a obtenção de produtos
25 intermediários.

A gastro-resistência dos péletes da invenção pode ser acessada pela utilização do método de dissolução da American Pharmacopeia USXXIX, *General chapter* <711> envolvendo a utilização do aparelho 1 (*cesta*) ou aparelho 2
30 ("*paddle*"). É utilizado um meio de solubilização em duas

etapas: Nas primeiras duas horas o produto é incubado em uma solução de ácido clorídrico, seguida de incubação por pelo menos mais 45 minutos em tampão fosfato pH = 6,8. O método permite a determinação da liberação do ácido lipóico a intervalos regulares.

A presente invenção compreende também composições farmacêuticas para administração oral, contendo os péletes de ácido lipóico da invenção misturados com excipientes adequados. Devido à sua estrutura especial, os péletes da invenção possibilitam a obtenção de produtos estáveis por processos de produção simples, solucionando, desta forma, os problemas de fabricação resultantes da utilização de misturas de ácido lipóico com diferentes ingredientes daqueles utilizados nos péletes da invenção. Os péletes da invenção podem ser utilizados indiferentemente para a preparação de cápsulas, por exemplo, cápsulas gelatinosas moles ou duras, cápsulas de liberação controlada, suspensões orais, pós dispersíveis, saches ou qualquer outra forma farmacêutica oral.

Formas farmacêuticas preferidas contêm 100 mg, 300 mg ou 600 mg de ácido lipóico por forma de administração.

Em adição, outras formas contendo quantidades maiores de ácido lipóico, por exemplo, 1 g e 1,5 g, podem ser também preparadas com os péletes da invenção.

Formulações para uso alimentício são também objetos da presente invenção. De fato, no campo alimentício, os péletes de ácido lipóico podem ser utilizados como aditivos nutricionais para alimentos específicos, por exemplo, em alimento com pH ácido.

Além disto, os ditos péletes podem ser utilizados para a preparação de suplementos nutricionais.

Além disto, é objeto da presente invenção a utilização de um pélete, conforme previamente descrito, para a preparação de um fármaco útil para o tratamento de condições patológicas que respondem a tratamento com ácido lipóico, bem como a utilização do dito pélete como suplemento nutricional.

A invenção é ilustrada adicionalmente com os exemplos não limitantes a seguir.

PARTE EXPERIMENTAL

EXEMPLO 1

1. *A Preparação de núcleos carregados com ácido lipóico 25% em peso*

De maneira a preparar uma solução de ácido lipóico em etanol, 720 g de ácido lipóico são derramados em 2880 g de etanol e postos sob agitação até a obtenção de uma solução clara, a solução é protegida da luz e as operações são realizadas com um fluxo constante de nitrogênio na superfície. Esta solução é armazenada sob refrigeração.

Para aplicação da solução de ácido lipóico em etanol aos núcleos, é utilizado um instrumento de leito fluido Glatt GPCG-1, este é equipado com uma inserção de Wurster de 6" si, tubulação de partição com diâmetro padrão e um comprimento de 200 mm, o qual é colocado a 15 mm do fundo, placa do tipo "B" com uma rede metálica de 300 μ m (50 mesh), bocal de 0,8 mm. O Glatt GPCC é carregado com 2000 g de esferas de açúcar de tamanho 35 (granulometria : >425

$\mu\text{m} \geq 90\%$; $> 600 \mu\text{m} \leq 10\%$; $> 710 \mu\text{m} = 0\%$, densidade aparente após sedimentação: 0,8-1,1 g/ml).

O ácido lipóico é aplicado às esferas de açúcar por aspersão de 3334 g de solução de ácido lipóico (20%) em etanol (80%), utilizando-se os seguintes parâmetros de processo: pressão de aspersão: 1,5 bar, fluxo da solução de aspersão: cerca de 12 g/min, temperatura do produto durante a fase de: 34-37°C, abertura do flap: 40-50%, velocidade do ar de fluidificação: 3,5-4,5 m/seg (fluxo de 90-115 m³/h). Os núcleos carregados com ácido lipóico são então secados em leito fluido por 15 minutos a 35°C. O produto é descarregado e passado através de uma rede de 840 μm (cerca de 20 mesh). O etanol residual presente nos péletes é de 155 ppm. Esta etapa processual não afeta a estabilidade do ácido lipóico. De fato, o teor de ácido lipóico após a etapa processual permanece o mesmo que quando medido antes do tratamento (determinação por HPLC).

1.B Aplicação da camada isolante

Uma suspensão de Klucel LF (3,0%) - Talco < 75 μm (1,5%) é preparada em etanol (95,5%) pela adição de 90 g de Klucel LF a 2865 g de etanol; a suspensão é posta sob agitação até a obtenção de uma solução clara. É adicionada uma quantidade de 45 g de talco < 75 μm e o sistema é posto sob agitação durante toda a fase de aplicação.

Uma quantidade de 2518 g de núcleos carregados com ácido lipóico é aspergida com 641 g da suspensão de Klucel LF-Talco em etanol. O equipamento de leito fluido Glatt GPCG-1 descrito acima é utilizado para a aplicação. Os parâmetros de trabalho são: pressão de aspersão: 1,5 bar, fluxo da suspensão de aspersão: cerca de 10 g/min,

temperatura do produto durante a fase de aspersão: 32-34°C, abertura do flap: 45-55%, velocidade do ar de fluidificação: 4 - 5,5 m/seg (fluxo de 100-145 m³/h). O produto é então secado por 15 minutos a 35°C, descarregado e passado através de uma rede de 840 µm (cerca de 20 mesh). O etanol residual presente nos péletes é de 123 ppm. De fato, o teor de ácido lipóico depois da etapa processual permanece o mesmo que medido antes do tratamento (determinado por HPLC).

10 *1.C Aplicação da camada polimérica gastro-resistente*

De maneira a preparar a suspensão: HP55 (7,50%) - Talco < 75 µm (3,75%) - citrato de trietila (0,75%) - acetona (8,00%) e etanol (80%); 1840 g de etanol e 184 g de acetona são pesados em um beaker. É adicionada uma quantidade de 172,5 g de HP-55 e a suspensão é posta sob agitação até estar completamente dissolvida. São adicionadas quantidades de 17,25g de TEC e 86,25g de talco < 75 µm, respectivamente, e o sistema é posto sob agitação durante toda a fase de aplicação.

20 Uma quantidade de 1000 g de péletes revestidos com a camada isolante é aspergida com 2083 g da suspensão de HP55-talco-citrato de trietila em acetona e etanol. O equipamento de leito fluido Glatt GPCG-1 descrito acima é utilizado para a aplicação. Os parâmetros de trabalho são:

25 pressão de aspersão: 1,5 bar, fluxo da suspensão de aspersão: cerca de 9 g/min, temperatura do produto durante a fase de aspersão: 32-34°C, abertura do flap: 45%, velocidade do ar de fluidificação: 3,5-4 m/seg (fluxo de 90-105 m³/h). O produto é secado por 25 minutos a 35°C, é

30 então descarregado e passado através de uma rede de 1085 µm

(cerca de 18 mesh).

Os péletes são estáveis: o teor de ácido lipóico permanece invariável após armazenamento por um ano tanto à temperatura ambiente quanto após armazenamento a 4°C (determinado por HPLC). Além disto, também o perfil de liberação do ácido lipóico dos péletes armazenados por um ano à temperatura ambiente ou armazenados a 4°C permanece substancialmente o mesmo do obtido com a preparação fresca (HCl 0,01 N, 2h; pH:6,8, tampão fosfato, 37°C).

10

EXEMPLO 2

2.A Preparação de núcleos carregados com ácido lipóico 25% em peso

A solução de ácido lipóico em etanol é preparada como descrito no exemplo anterior. Esta solução é armazenada sob refrigeração.

Para a aplicação da solução de ácido lipóico em etanol aos núcleos, é utilizado um instrumento de leito fluido Glatt GPCG-1. O Glatt GPCC é carregado com 2000 g de esferas de açúcar de tamanho 35. O ácido lipóico é aplicado às esferas de açúcar por aspersão de 3334 g da solução de ácido lipóico (20%) em etanol (80%), pela utilização dos parâmetros de processo descritos no exemplo anterior. Os núcleos carregados com ácido lipóico são então secados em leito fluido por 15 minutos a 35°C. O produto é descarregado e passado através de uma rede de 840 µm.

2.B Aplicação da camada isolante

Uma suspensão de Methocel E5 (4,97%) - Avicel PH105 (1,49%) é preparada em etanol (74,47%) - Acetona (18,59%) -

água purificada (0,58%) pela adição de 54 g de Methocel E5 a 808,2 g de etanol; a suspensão é posta sob agitação até a obtenção de uma solução clara. Acetona 202 g, água purificada 6,4 g e, finalmente, 16,2 g de Avicel PH105 são
5 adicionados e o sistema é posto sob agitação durante toda a fase de aplicação.

Uma quantidade de 1100 g núcleos carregados com ácido lipóico é aspergida com 710 g de suspensão de Methocel E5-Avicel PH105 em etanol-acetona-água purificada. É
10 utilizado o equipamento de leito fluido Glatt GPCG-1 descrito acima para a aplicação sob as mesmas condições acima. O produto é então secado por 15 minutos a 35°C, descarregado e passado através de uma rede de 840 µm.

2.C Aplicação da camada polimérica gastro-resistente

15 Para preparar a suspensão: HP55 (7,50%) - talco < 75 µm (3,75%) - citrato de trietila (0,75%) - em acetona (8,00%) e etanol (80%), 1840 g de etanol e 184 g de acetona são pesados em um beaker. Uma quantidade de 172,5 g de HP-
20 55 é adicionada e a suspensão é posta sob agitação até estar completamente dissolvida. São adicionados 17,25 g de TEC e 86,25 g de talco < 75 µm, respectivamente, e o sistema é posto sob agitação durante toda a fase de aplicação.

Uma quantidade de 1000 g de péletes revestidos com a
25 camada isolante é aspergida com 2083 g da suspensão de HP55-talco-citrato de trietila em acetona e etanol. É utilizado o equipamento de leito fluido Glatt GPCG-1 descrito acima para a aplicação. Os parâmetros de trabalho são aqueles descritos para a aplicação da camada gastro-
30 resistente do exemplo anterior. O produto é secado por 25

minutos a 35°C, é então descarregado e passado através de uma rede de 1085 µm (cerca de 18 mesh).

EXEMPLO 3

5 3.A Preparação de núcleos inertes revestidos com ácido lipóico

Foi preparada uma suspensão contendo os seguintes ingredientes: ácido lipóico (500 g), Methocel E5 (50 g), simeticona (1,1 g), água (1450 g) por agitação à
10 temperatura ambiente. Antes da realização da deposição da droga, esta suspensão foi triturada em MI010E.

O Leito fluido 082E equipado com uma inserção de Wurster de 1,5 cm, placa B de distribuição de ar, pressão do ar de atomização de 1,7-2 bar, fluxo de ar de 2,0-2,5
15 m/s, foi carregado com 500 g de esferas Cellets 350 (350-500 µm > 85%, densidade após a sedimentação: 0,8 +/- 5% g/l) .

A deposição da droga foi realizada por aspersão da suspensão aquosa de ácido lipóico acima a uma taxa de fluxo
20 de 3,4-4,8 g/min, enquanto se mantendo a temperatura do produto a cerca de 22-28°C. A deposição da droga foi conduzida em 355 minutos.

Os núcleos revestidos com a droga foram secados na unidade por 30 minutos a 34-35°C com um fluxo de ar de 2,0-
25 2,5 m/seg, enquanto se mantendo a temperatura do produto a 36°C, para retirada da água residual.

O teor de ácido lipóico medido nos núcleos revestidos com a droga é o mesmo que o teor inicial de ácido lipóico (determinado por HPLC), desta forma, o tratamento por

revestimento com a droga não afetou a estabilidade do ácido lipóico.

3.B *Aplicação da camada isolante (methocel E5P/talco)*

5 A suspensão de methocel E5P/talco apresentando a seguinte composição: methocel E5P (12,6 g), talco (1,4 g), água (126 g) foi preparada pela adição de methocel à água, seguindo-se a adição do talco imediatamente antes da aplicação. O Leito Fluido 082E equipado com uma inserção
10 Wurster de 1,5 cm, placa B de distribuição de ar, pressão de ar de atomização de 1,5-2 bar, velocidade do ar de 2,0-2,5 m/s, foi carregado com os núcleos de ácido lipóico cores preparados em A (700 g).

A deposição desta camada foi realizada por aspensão
15 da suspensão de methocel E5P/talco/água com uma taxa de fluxo de 3,3 g/min, enquanto se mantendo a temperatura do produto a cerca de 26-29°C. A deposição foi conduzida em 41 minutos.

3.C *Aplicação da camada polimérica externa*
20 *(HP55/Talco/TEC)*

A suspensão de HP55/Talco/TEC apresentando a seguinte composição: HP55 (14,72 g), NaHCO₃ (3,76 g), talco (1,44 g), TEC (1,44 g), água (267,8) foi preparada pela adição de HP 55 e NaHCO₃ à água, enquanto que o talco e TEC foram
25 adicionados imediatamente antes da aplicação. O Leito Fluido 082E equipado com uma inserção de Wurster de 1,5 cm, placa B de distribuição de ar, pressão do ar de atomização de 2 bar, velocidade do ar de 2,5-3,0 m/s, foi carregado com os núcleos de ácido lipóico revestidos
30 (preparados em B).

A deposição desta camada externa foi realizada por aspersão da suspensão de HP55/talco/TEC a uma taxa de fluxo de 4,9 g/min, enquanto se mantendo a temperatura do produto a cerca de 26-28°C. A deposição foi conduzida em 60 minutos.

Os péletes obtidos foram então secados por 36 minutos, enquanto mantendo-se a temperatura do produto a 36°C.

10 **EXEMPLO 4**

4.A Preparação de núcleos inertes revestidos com ácido lipóico

Uma suspensão contendo os seguintes ingredientes foi preparada: ácido lipóico (800 g), Methocel E5 (80 g), simeticona (algumas gotas), água (1700 g), por agitação a temperatura ambiente. Antes da deposição da droga, esta suspensão foi triturada em MI010E.

O Leito Fluido 082E equipado com uma inserção de Wurster de 1,5 cm, placa B de distribuição de ar, pressão de ar de atomização de 2 bar, fluxo de ar de 2,5 m/s, foi carregado com 500 g de esferas Cellets 350.

A deposição da droga foi realizada por aspersão da suspensão aquosa de ácido lipóico acima a uma taxa de fluxo de 2,9-6,7 g/min, enquanto se mantendo a temperatura do produto a cerca de 24-28°C. A deposição da droga foi conduzida em 317 minutos.

Os núcleos revestidos com a droga foram secados na unidade por 30 minutos a 34-35°C, a uma velocidade de ar de 2,5 m/seg, enquanto se mantendo a temperatura do produto a 36°C, para se retirar a água residual.

Não foi detectada qualquer degradação do ácido lipóico após a etapa de deposição: de fato, a quantidade original de ácido lipóico foi encontrada nos núcleos revestidos com a droga (determinação por HPLC)

5 4.B *Aplicação da camada isolante (methocel E5P/talco)*

Foi preparada a suspensão de methocel E5P/talco apresentando a seguinte composição: methocel E5P (12,6 g), talco (2,8 g), água (126 g) pela adição de methocel à água, seguindo-se a adição do talco imediatamente antes da aplicação. O Leito Fluido 082E equipado com uma inserção de Wurster de 1,5 cm, placa B de distribuição de ar, pressão de ar de atomização de 2 bar, fluxo de ar de 2,5 m/s, foi carregado com os núcleos de ácido lipóico preparados em A (700 g).

A deposição deste revestimento foi realizada por aspersão da suspensão de methocel E5P/talco/água a uma taxa de fluxo de 3,4 g/min, enquanto se mantendo a temperatura do produto a cerca de 31°C. A deposição foi conduzida em 40 minutos.

20 4.C *Aplicação da camada polimérica externa (HP55/Talco/TEC)*

A suspensão de HP55/Talco/TEC apresentando a seguinte composição: HP55 14,72 g, NaHCO₃ 3,76 g, talco 7,2 g, TEC 1,44 g, água 267,8 g, foi preparada pela adição de HP55 e NaHCO₃ à água, enquanto que o talco e TEC foram adicionados imediatamente antes da aplicação. O Leito Fluido 082E equipado com uma inserção de Wurster de 1,5 cm, placa B de distribuição de ar, pressão de ar de atomização de 2 bar,

fluxo de ar de 2,5 m/s, foi carregado com os núcleos de ácido lipóico revestidos (preparados em B).

A deposição desta camada externa foi realizada por aspersão da suspensão de HP55/talco/TEC a uma taxa de fluxo
5 de 3,4 g/min, enquanto se mantendo a temperatura do produto a cerca de 32-33°C. A deposição foi conduzida em 88 minutos.

Os péletes obtidos foram secados por 30 minutos, enquanto se mantendo a temperatura do produto a 36°C.

10 Estes péletes eram estáveis tanto a 4°C quanto à temperatura ambiente por pelo menos cerca de cinco semanas (determinação por HPLC).

EXEMPLO 5

15 5.A *Preparação de núcleos revestidos com ácido lipóico*

Ácido lipóico (500 g) foi adicionado a etanol (1500 g) sob agitação a 10°C. O Leito Fluido 082E equipado com uma inserção de Wurster de 1,5 cm, placa B de distribuição
20 de ar, pressão de ar de atomização de 1,7-2 bar, fluxo de ar de 2,0-2,5 m/s, foi carregado com 500 g de esferas Cellets 350.

A deposição d droga foi realizada por aspersão da solução de ácido lipóico-etanol 25% em peso a uma taxa de
25 fluxo de 2,9-8,2 g/min, enquanto se mantendo a temperatura do produto a cerca de 24-30°C. A deposição da droga foi conduzida em 270 minutos.

Os núcleos revestidos com droga foram secados na unidade por 30 minutos a 34-35°C a uma taxa de fluxo de

2,0-2,5 m/seg, enquanto se mantendo a temperatura do produto a 36°C, para retirada do solvente residual.

A estabilidade do ácido lipóico não foi afetada pelo processo de tratamento, de fato, a quantidade original de ácido lipóico foi recuperada após a etapa de deposição (determinação por HPLC).

5.B Aplicação da camada isolante (methocel E5P/talco)

A suspensão de methocel E5P/talco apresentando a seguinte composição: methocel E5P 12,6 g, talco 2,8 g, água 126 g, foi preparada pela adição de methocel à água, seguindo-se a adição do talco imediatamente antes da aplicação. O Leito Fluido 082E equipado com uma inserção de Wurster de 1,5 cm, placa B de distribuição de ar, pressão de ar de atomização de 2 bar, fluxo de ar de 2,5 m/s, foi carregado com os núcleos de ácido lipóico preparados em 1.A (700 g).

A deposição deste revestimento foi realizada por aspersão da suspensão de methocel E5P/talco/água a uma taxa de fluxo de 3,4 g/min, enquanto se mantendo a temperatura do produto a cerca de 29-30°C. A deposição foi conduzida em 41 minutos.

5.C Aplicação da camada polimérica externa (HP55/Talco/TEC)

A suspensão de HP55/Talco/TEC apresentando a seguinte composição: HP55 14,72 g, NaHCO₃ 3,76 g, talco 7,2 g, TEC 1,44 g, água 26,68 g, foi preparada pela adição de HP55 e NaHCO₃ à água, enquanto que o talco e TEC foram adicionados imediatamente antes da aplicação. O Leito Fluido 082E equipado com uma inserção de Wurster de 1,5 cm, placa B de

distribuição de ar, pressão de ar de atomização de 2 bar, velocidade de ar de 2,5-3,0 m/s, foi carregado com os núcleos de ácido lipóico revestidos com o revestimento interno (preparados em B).

5 A deposição desta camada externa foi realizada por aspersão da suspensão de HP55/talco/TEC a uma taxa de fluxo de 3,4 g/min, enquanto se mantendo a temperatura do produto a cerca de 30-32°C. A deposição foi conduzida em 87 minutos.

10 Os péletes obtidos foram então secados por 40 minutos, enquanto se mantendo a temperatura do produto a 36°C.

EXEMPLO 6

15 6.A *Preparação dos núcleos inertes revestidos com ácido lipóico*

Foram dissolvidos 500 g de ácido α -lipóico em etanol (2000 g), esta solução foi mantida protegida da luz em um banho termostatzado (12°C) e utilizando-se uma purgação
20 com nitrogênio.

A solução de ácido α -lipóico (2500 g) foi então aplicada sobre 2000 g de esferas de açúcar tamanho 35 (tamanho de partícula: > 425 μ m 90%, < 600 μ m 10%, > 710 μ m 0%, densidade após sedimentação: 0,8-1,1 g/ml) utilizando-se um aparelho de revestimento de leito fluido (Glatt®
25 GPGC-1) equipado com uma inserção de Wurster de 6 polegadas, comprimento de partição de 200 mm, dispositivo de travamento da altura de partição a 15mm, orifício da placa tipo B com uma tela de 300 μ m (50 mesh), porta do
30 bocal de 0,8mm. Os ajustes do leito fluido foram: pressão

do ar de atomização: 1,5 bar, taxa de aspersão: cerca de 12 g/min, temperatura do produto: 31-32°C, posição do flap: 40-50%, velocidade do ar de entrada: 6,0 m/seg.

Após secagem no leito fluido por 15 minutos a 35°C,
5 os péletes revestidos foram peneirados através de uma peneira de 840 µm (20 mesh).

6.B Aplicação da camada isolante (Pharmacoat)

Uma solução em água de Pharmacoat®606 (hidroxilpropilmetil celulose) é preparada. Em particular,
10 40 g de Pharmacoat®606 (8,9% em peso) foram adicionados a 401 g de água quente (80°C). A dispersão polimérica foi então resfriada para a temperatura ambiente para se obter uma solução límpida. Finalmente, 9 g de talco (2,0% em peso) foram adicionados e o sistema é mantido sob agitação
15 durante o processo de revestimento.

O processo de revestimento foi conduzido no mesmo aparelho descrito acima. Em particular, 400 g da solução de Pharmacoat®606 foram aplicados sobre 860 g dos péletes previamente revestidos com ácido α-lipóico. Os ajustes do
20 leito fluido foram: portal do bocal 1,0 mm, pressão do ar de atomização: 1,5 bar, taxa de fluxo: cerca de 4 g/min, temperatura do produto: 33-35°C, posição do flap: 40%, velocidade do ar de entrada: 6,0 m/seg.

Após secagem no leito fluido por 15 minutos a 35°C,
25 os péletes revestidos foram peneirados através de uma peneira de 840 µm (20 mesh).

6.C Aplicação da camada polimérica externa

Foi preparada uma dispersão de AQOAT®AS-LF (acetato succinato de hidroxipropil celulose). Em particular, 7,45
30 g de citrato de trietila (0,98% em peso) e 7,89 g de lauril

sulfato de sódio (1,05% em peso) foram primeiramente dissolvidos sob agitação em 603,51 g de água. Após a completa dissolução do citrato de trietila, 52,50 g de AQOAT[®]LF (7,01% em peso) e 78,75 g de talco (10,50% em peso) foram adicionados gradualmente, enquanto se mantendo o sistema sob agitação.

O processo de revestimento foi conduzido em um aparelho de revestimento de leito fluido (Glatt[®] GPGC-1) equipado com uma inserção de Wurster de 4 polegadas, comprimento de partição de 150 mm, dispositivo de travamento da altura de partição a 15 mm, orifício da placa tipo B com uma malha de 300 µm (50 mesh), portal do bocal de 1,0 mm.

A dispersão de AQOAT[®]LF (750 g) foi aplicada sobre os péletes (650 g) revestidos anteriormente com ácido α -lipóico e Pharmacoat[®]606. Os ajustes do leito fluido eram: pressão do ar de atomização: 1,5 bar, taxa de fluxo: cerca de 3,4 g/min, temperatura do produto durante a fase de revestimento: 25-28°C, posição do flap: 25-30%, velocidade do ar de entrada: 2,0 m/seg.

Após a secagem em leito fluido por 30 minutos a 35°C, os péletes revestidos foram peneirados através de uma peneira de 840 µm (20 mesh).

propilmetilcelulose, acetato-ftalato de polivinila, Eudragit.

7. Péletes de acordo com as reivindicações 1-6, **caracterizado** pelo fato da quantidade total do segundo
5 revestimento polimérico variar de 5 a 60% em peso do peso total do pélete.

8. Processo para a preparação de pélete de ácido lipóico, **caracterizado** pelo fato de compreender as seguintes etapas:

- 10 (i) aplicação do ácido lipóico sobre núcleos inertes, produzindo núcleos ativos;
- (ii) aplicação de um revestimento polimérico isolante sobre os núcleos ativos obtidos na etapa (i);
- 15 (iii) aplicação de um revestimento polimérico sobre os núcleos ativos obtidos na etapa (ii);
- (iv) secagem e recuperação dos núcleos ativos revestidos obtidos na etapa (iii).

9. Composições farmacêuticas para administração oral,
20 **caracterizadas** pelo fato de conterem os péletes descritos nas reivindicações 1-8, misturados com excipientes adequados para uso farmacêutico.

10. Composição de acordo com a reivindicação 9, **caracterizada** pelo fato de ser formulada em cápsulas de
25 gelatina mole ou dura, cápsulas de liberação controlada, suspensão oral, pó dispersível, saches.

11. Composição de acordo com as reivindicações 9-10, **caracterizada** pelo fato de conter quantidades de ácido lipóico variando de 50 mg a 2 g por unidade de
30 administração.

12. Suplemento nutricional **caracterizado** pelo fato de consistir em uma composição como descrita nas reivindicações 9-11.

5 13. Uso dos péletes conforme definidos nas reivindicações 1-7, **caracterizado** pelo fato de ser na preparação de um medicamento útil para o tratamento de condições patológicas responsivas a tratamento com ácido lipóico.

10 14. Uso dos péletes conforme definidos nas reivindicações 1-7 **caracterizado** pelo fato de ser como suplemento nutricional.

15 15. Uso dos péletes conforme definidos nas reivindicações 1-7 **caracterizado** pelo fato de ser como um aditivo para produto alimentício.

16. Use de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato do produto alimentício apresentar um pH ácido.

RESUMO**PÉLETES DE ÁCIDO LIPÓICO**

5 São descritos péletes de ácido lipóico, obtidos a partir de núcleos inertes revestidos externamente com ácido lipóico. Os núcleos ativos assim obtidos são revestidos com uma primeira camada de material polimérico isolante e então com um revestimento polimérico que é insolúvel no pH

10 gástrico. Os péletes são então formulados farmacêuticamente, por exemplo, em cápsulas gelatinosas ou cápsulas de liberação controlada ou como suspensões orais, pós dispersíveis, saches, etc.