



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102019000006573
Data Deposito	06/05/2019
Data Pubblicazione	06/11/2020

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	L	33	10

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	9	107

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	L	33	105

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	L	33	15

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	L	33	18

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	9	10

Titolo

Composizione liquida per la veicolazione di sostanze a bassa solubilità e bio-accessibilità enterica
--

COMPOSIZIONE LIQUIDA PER LA VEICOLAZIONE DI SOSTANZE A BASSA SOLUBILITÀ E BIO-ACCESSIBILITÀ ENTERICA.

CAMPO DELL'INVENZIONE

- 5 La presente invenzione riguarda una composizione in forma liquida indicata per la veicolazione di principi attivi poco stabili in acqua e/o poco stabili nelle secrezioni acquose gastriche e/o poco assimilabili dall'intestino, e relative formulazioni orali o sublinguali,

STATO DELLA TECNICA

- Le formulazioni nutraceutiche riscontrano spesso la difficoltà di rendere i principi attivi stabili nelle formulazioni sia in forma liquida che solida e soprattutto assorbibili dall'intestino, in seguito ad assunzione orale. In particolare, l'assimilazione delle sostanze lipofile o poco solubili in acqua attraverso la mucosa enterica è fortemente limitata dalla scarsa idrosolubilità nei fluidi che scorrono nel lume. L'attraversamento dello strato di muco che riveste l'epitelio enterico dal primo intestino sino al colon, detto UWP (Unstirred Water Phase), può infatti trattenere tali sostanze e rallentarne sino ad annullarne il contatto con gli enterociti. Oltre a questi fattori di tipo fisico, vi sono altri fattori che possono influenzare l'assorbimento enterico (bioaccessibilità enterica), quali la presenza delle Tight Junctions intercellulari che precludono il passaggio paracellulare, oltre ai sistemi di espulsione ATP-dipendenti ubicati nella membrana dell'enterocita come la pompa P-gP e l'azione dei citocromi enterici (CYP3A).
- 10
15
20

Nel loro complesso, tali fenomeni, possono rendere estremamente difficoltoso il raggiungimento del circolo sanguigno da parte di molti principi attivi.

- Al fine di superare tali ostacoli di tipo fisico, chimico e metabolico, sono state sviluppate specifiche tecnologie in grado di aumentare la libera diffusione delle molecole lipofile e poco solubili a contatto con i liquidi enterici. Forme tecnologiche come le nanoemulsioni, le nanocapsule, le dispersioni micellari, le ciclodestrine e i SEDDS (sistemi di delivery auto-emulsionanti) sono da decenni oggetto degli studi chimico-farmaceutici al fine di migliorare la biodisponibilità per via orale di molte molecole di interesse farmaceutico e, negli ultimi anni, anche nutraceutico.
- 25

- Proprio nell'ambito nutraceutico, la crescente esigenza di sviluppare formulazioni sempre più performanti e in grado di garantire l'efficace assimilazione di vitamine, fattori vitamino-simili, sostanze funzionali fisiologiche o di derivazione vegetale, ha amplificato l'attenzione sulla biodisponibilità di tali sostanze e sulla necessità di sviluppare forme tecnologiche in grado di migliorarla. Nel settore nutraceutico sostanze come la Melatonina, il Resveratrolo,
- 30

le vitamine liposolubili come la Vitamina A, D3 e la K2 e la classe degli enzimi, rappresentano capisaldi per la tutela della salute e del benessere umano, grazie alle note e comprovate attività biologiche svolte e alle proprietà preventive di malattia e di ripristino dello stato fisiologico. Proprie in ragione di queste importanti proprietà di promozione e
5 ripristino della salute, queste sostanze, insieme a molte altre che caratterizzano il settore degli integratori alimentari e dei nutraceutici, sono spesso oggetto di studi clinici e in vitro su modelli di tessuto umano, al fine di valutarne la bioaccessibilità e in ultima analisi la biodisponibilità in seguito all'assunzione orale nell'uomo. Molti lavori pubblicati negli ultimi 2 decenni, sanciscono in modo inequivocabile, come proprio la Melatonina, il
10 Resveratrolo, svariate sostanze di derivazione vegetale e, anche se in maniera meno significativa, alcune Vitamine come la D3 soffrono di scarsa biodisponibilità in seguito ad assunzione orale.

Tale dato farmacologico è principalmente riconducibile ai fenomeni biofisici e metabolici sopra descritti.

15 Per quanto riguarda la classe degli enzimi, la principale difficoltà per garantire la loro corretta somministrazione per via orale è quella di far loro superare la barriera gastrica, con particolare riferimento al pH di circa 1,5 a digiuno e all'azione dell'enzima proteolitico pepsina, attivato proprio dal pH acido. La pepsina può rapidamente idrolizzare le catene peptidiche degli enzimi inattivandoli completamente o parzialmente. Tali sostanze inoltre,
20 sono spesso poco compatibili con le forme liquide acquose in cui risultano nel tempo poco stabili.

Non ultimo per importanza, la veicolazione specie in forma liquida, di sostanze poco stabili in acqua può rappresentare una sfida difficile a causa della degradazione e della loro reattività con gli eccipienti del formulato con relativa perdita di efficacia del preparato.

25 La via sublinguale, già ampiamente sfruttata nel settore farmaceutico per garantire una rapida insorgenza dell'effetto terapeutico e una ridotta biotrasformazione epatica (salto vascolare dell'effetto di primo passaggio epatico), può in parte ovviare agli ostacoli di assimilazione sopra menzionati, ma non a quelli di stabilità dei principi attivi, se in forma di liquido. Un ulteriore limite di questa forma di somministrazione consiste nei bassi dosaggi,
30 dell'ordine dei pochi milligrammi, compatibili con l'assimilazione per via linguale.

Ad oggi manca quindi, specie nel settore nutraceutico, una forma di veicolazione tecnologica liquida destinata all'assunzione orale e in grado ad un tempo di garantire una buona stabilità di principi attivi poco stabili in acqua e nel liquido acido gastrico e dall'altro di favorire la

loro bio-accessibilità e quella di principi attivi poco solubili e poco assimilabili dall'epitelio enterico.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La richiedente ha ora sorprendentemente trovato che è possibile superare gli inconvenienti dello stato della tecnica utilizzando, come veicolo di tali principi attivi, una composizione liquida, in cui l'acqua è in buona parte sostituita da glicerina e in cui il principio attivo viene pre-disperso in una forma micellare grazie alla presenza di almeno un acido grasso in forma liquida a media o lunga catena in presenza di un agente alcalinizzante.

Oggetto della presente è una composizione liquida comprendente glicerina, almeno un acido grasso insaturo in forma liquida, un agente alcalinizzante e acqua in cui:

a) la glicerina è presente in concentrazioni comprese tra 50% e 99% in peso, sul peso totale di detta composizione liquida:

b) acqua in concentrazione compresa tra 0,01% e 35% in peso sul peso totale di detta composizione liquida.

Ulteriore oggetto della presente invenzione sono quindi formulazioni orali e/o sublinguali liquide comprendenti un principio attivo poco solubile e/o poco stabile nella secrezione gastriche e/o poco assimilabile dall'intestino e come veicolo la composizione liquida oggetto della presente invenzione.

Ulteriore oggetto della presente invenzione è il processo di preparazione di dette formulazioni orali o sublinguali che comprende i seguenti stadi:

i) Disciogliere l'agente alcalinizzante nel glicerolo, se necessario scaldando a temperatura non superiore ai 70°C;

ii) separatamente disperdere il principio attivo nel glicerolo qualora sia in esso solubile o in alternativa unirlo alla dispersione micellare dell'acido grasso in forma liquida in acqua previa alcalinizzazione della stessa a $8,0 < \text{pH} < 9$

iii) unire le due fasi ottenute nei precedenti stadi i) ed ii)

iv) aggiungere eventualmente alla formulazione ottenuta nello stadio iii) il solubilizzante o co-emulsionante e/o almeno uno degli altri eccipienti noti scelti tra aromatizzanti, edulcoranti, preservanti, stabilizzanti., correttori di acidità.

Infine, ulteriore oggetto della presente invenzione riguarda l'uso di dette formulazioni come integratori alimentari, prodotti nutraceutici, alimenti a fini medici speciali, alimenti per l'infanzia, dispositivi medici.

La formulazione per somministrazione orale o sublinguale oggetto della presente invenzione viene immediatamente idratata al contatto con le soluzioni acquose, quali ad esempio il

liquidi corporei quali saliva/succhi gastrici, succhi enterici, dando luogo ad una dispersione micellare limpida e perfettamente trasparente, prova dell'efficace idro-dispersione del principio attivo. Tale dispersione, in forza della parziale o totale neutralizzazione dell'acido gastrico, operata dall'eccesso di agente alcalinizzante presente, non viene alterata
5 dall'acidificazione dell'acido cloridrico, che sposterebbe il sale sodico dell'acido grasso destrutturando la dispersione micellare medesima. Tale fenomeno garantisce l'integrità del sistema micellare durante il transito gastrico.

La dispersione micellare ottenuta con le formulazioni orali/sublinguali oggetto dell'invenzione risulta altresì particolarmente vantaggiosa nel caso della veicolazione di
10 peptidi dotati di attività enzimatica quali a titolo di esempio la lattasi, la galattosidasi, la bromelina e altri. È noto infatti che tali sostanze, siano idrolizzate dalla pepsina gastrica in presenza di pH acido e che la stessa non sia più attiva a valori di $\text{pH} > 5$ (Margareth R. C. Marques Enzymes in the Dissolution Testing of Gelatin Capsules. AAPS PharmSciTech. 2014 Dec; 15(6): 1410–1416). Tale caratteristica permette ai principi attivi labili nel pH
15 acido e a contatto con la pepsina di non venire degradati per il tempo medio di svuotamento gastrico che si stima di 90 minuti. Inoltre, la preponderante componente glicerica del sistema garantisce altresì di mantenere una lunga stabilità chimica di sostanze labili in acqua, tra cui gli stessi enzimi.

Infine, le formulazioni orali o sublinguali oggetto dell'invenzione, quando vengono a
20 contatto con i liquidi corporei, formando istantaneamente una formulazione micellare, sono in grado di rendere i principi attivi lipofili facilmente disperdibili in acqua.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELLA PRESENTE INVENZIONE

Per gli scopi della presente invenzione la definizione composizione.../ formulazione ...
"comprendente" non esclude la possibilità che siano presenti ulteriori componenti oltre a
25 quelli espressamente elencati.

Per gli scopi della presente invenzione per formulazione orale sistemica si intende una formulazione sistemica assimilabile tramite bypass epatico.

Le composizioni liquide oggetto della presente invenzione preferibilmente contengono la glicerina in concentrazioni comprese tra 65% e 85% in peso sul peso totale di detta
30 composizione.

Le medesime secondo un'altra forma realizzative preferita contengono l'acqua in concentrazioni comprese tra 10 e 30% in peso sul peso di detta composizione liquida.

Per acido grasso liquido insaturo lineare insaturo per gli scopi della presente invenzione si intende, preferibilmente un acido grasso a catena media o lunga contenente almeno una

insaturazione etilenica, dove per catena media si intende una catena alchilica lineare o ramificata C8-C17, per catena lunga si intende una catena alchilica lineare o ramificata C18-C24.

5 Ancora più preferibilmente detto acido grasso a catena media o lunga, contenente almeno una insaturazione etilenica è scelto tra: acido Linoleico coniugato, Acido Linolenico, acido eicosapentaenoico, acido docosaesenoico.

Detto acido grasso lineare insaturo è preferibilmente contenuto in quantitativi preferibilmente compresi tra 0,01% e 5% in peso, preferibilmente tra 0,50 e 2% in peso.

10 L'agente alcalinizzante è preferibilmente scelto tra idrossidi, di metalli alcalini o alcalino terrosi, sodio carbonato, sodio bicarbonato e relative miscele, preferibilmente è sodio bicarbonato.

Questo componente è preferibilmente contenuto in quantità comprese tra 0,02 e 10% in peso sul peso totale di detta composizione liquida, preferibilmente tra 1% e 5% in peso sul peso totale di detta composizione.

15 La composizione liquida oggetto della presente invenzione può eventualmente contenere un agente emulsionante o solubilizzate, preferibilmente scelto tra: esteri del sorbitan poliossietilenato, secondo una soluzione particolarmente preferita è il polisorbato 80, gli esteri del saccarosio, la lecitina da uovo, soja o girasole.

20 Preferibilmente detto agente emulsionante o solubilizzate è contenuto nelle composizioni liquide oggetto della presente invenzione in quantità comprese tra 0,01% a 5% in peso sul peso totale di detta composizione.

Il principio attivo poco solubile e/o poco stabile nelle secrezioni gastriche e/o poco assimilabile dall'intestino contenuto nelle formulazioni liquide orali o sublinguali ulteriore oggetto della presente invenzione è preferibilmente scelto tra: in almeno una delle seguenti
25 categorie aminoacidi e derivati, oligopeptidi, polipeptidi, enzimi, terpeni steroidici, saponine, stilbeni, vitamine liposolubili, vitamine idrosolubili, fattori vitamino-simili, flavonoidi, polifenoli.

Le formulazioni orali o sublinguali oggetto della presente invenzione possono eventualmente comprendere almeno uno degli eccipienti noti scelti tra sostanze edulcoranti
30 sostanze aromatizzanti, correttori di acidità, stabilizzanti preservanti.

Si riportano qui di seguito a scopo illustrativo, ma non limitativo alcuni esempi di formulazione liquida orale o sublinguale oggetto della presente invenzione ed i relativi processi di preparazione, nonché una prova di simulazione sperimentale della

neutralizzazione dei succhi gastrici ottenuta con la formulazione liquida dell'esempio 3 oggetto della presente invenzione.

Esempio 1

5	Vitamina D3 (olio 1.000.000 UI/gr)	0,05
	Glicerolo	70,0
	Polisorbato 80	3,00
	Acido Linoleico Coniugato (CLA)	0,60
	Sodio bicarbonato	1,20
10	Sucralosio	0,02
	Aroma vaniglia	0,12
	Acqua	q.b. 100 gr

Metodo

- Disperdere la Vitamina D3 nel Polisorbato 80 e unire il CLA. Sciogliere nel Glicerolo il sodio bicarbonato scaldando a 50°C. Sciogliere nell'acqua il Sucralosio e l'aroma vaniglia. Unire le due fasi così ottenute mescolando con agitatore meccanico fino ad ottenere una fase omogenea e limpida.

Esempio 2

	Melatonina	0,06
20	Glicerolo	80,0
	Polisorbato 80	1,00
	Acido Linoleico Coniugato (CLA)	0,80
	Sodio bicarbonato	1,80
	Sucralosio	0,02
25	Aroma vaniglia	0,12
	Acqua	q.b. 100 gr
	Metodo	

Unire il CLA al Polisorbato 80. Sciogliere la Melatonina nel Glicerolo scaldando a 50°C. Sciogliere il sodio bicarbonato nell'acqua disponibile fino a completa dissoluzione (scaldare a 45°C) e successivamente sciogliere il Sucralosio e l'aroma vaniglia. Unire le due fasi così ottenute mescolando con agitatore meccanico fino ad ottenere una fase omogenea e limpida.

5 **Esempio 3**

Lattasi (100.000 UI/gr)	0,75
Glicerolo	70,0
Acido Linoleico Coniugato (CLA)	0,80
Sodio bicarbonato	4,00
10 Sucralosio	0,02
Aroma vaniglia	0,12
Acqua	q.b. 100 gr

Metodo

Unire il CLA al Polisorbato 80. Sciogliere il bicarbonato nel Glicerolo scaldando a 50°C.

- 15 Sciogliere la Lattasi nell'acqua disponibile fino a completa dispersione e successivamente sciogliere il Sucralosio e l'aroma vaniglia. Unire le due fasi così ottenute mescolando con agitatore meccanico fino ad ottenere una fase omogenea e limpida.

Esempio 4- Simulazione sperimentale della neutralizzazione del pH gastrico a digiuno

40 ml di liquido gastrico simulato a digiuno (FaSSGF) composto di acqua demineralizzata, sodio cloruro (34,2 mM) e acido cloridrico dil. (sol. 2% p/v) fino a pH=1,5 sono stati posti un becher da 50 ml e posti sotto agitazione magnetica a 200 rpm. È stata successivamente introdotta la sonda pHmetro ed è stata impostata la misurazione in continuo del pH. Il

FaSSGF è stato termostatato a 37°C. È stato successivamente aggiunto al FaSSGF a 37°C e sotto agitazione, 1 ml del formulato rispondente alla composizione descritta nell'Esempio

- 25 3. Il pH del sistema sale rapidamente a 8,9 (45 secondi). Dopo l'aggiunta di complessivi 12 ml di acido cloridrico dil. (sol. 2% p/v) in 90 minuti (ogni 15 minuti) per simulare la secrezione acida gastrica, il pH del sistema si è assestato a 5,2.

Rivendicazioni

1. Composizione liquida comprendente glicerina, almeno un acido grasso insaturo, un agente alcalinizzante e acqua in cui:
 - a) la glicerina è presente in concentrazioni comprese tra 50% e 99% in peso, sul peso totale di detta composizione liquida:
 - b) acqua in concentrazione compresa tra 0,01% e 35% in peso sul peso totale di detta composizione liquida.
2. Composizione liquida secondo la rivendicazione 1, in cui la glicerina è contenuta in concentrazioni comprese tra 65% e 85% in peso sul peso totale di detta composizione.
3. Composizione liquida secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'acqua è contenuta in concentrazioni comprese tra 10 e 30% in peso sul peso di detta composizione liquida.
4. Composizione liquida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, in cui l'acido grasso insaturo liquido è un acido grasso a catena media o lunga contenente almeno una insaturazione etilenica, preferibilmente scelto tra: acido oleico, acido linoleico, acido Linoleico coniugato, Acido Linolenico, acido eicosapentaenoico, acido docosaesenoico.
5. Composizione liquida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, in cui detto acido grasso in forma liquida è presente in quantità comprese tra 0,01% e 5% in peso, preferibilmente tra 0,50 e 2% in peso .
6. Composizione liquida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5, in cui l'agente alcalinizzante è scelto tra: idrossidi, di metalli alcalini o alcalino terrosi, sodio carbonato, sodio bicarbonato e relative miscele, preferibilmente è sodio bicarbonato.
7. Composizione liquida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6 in cui detto agente alcalinizzante è compreso a concentrazioni comprese tra 0,02 e 10% in peso sul peso totale di detta composizione liquida, preferibilmente tra 1% e 5% in peso sul peso totale di detta formulazione.
8. Composizione liquida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, comprendente un agente emulsionante o solubilizzante, preferibilmente scelto tra: esteri del sorbitan poliossietilenato, gli esteri del saccarosio, la lecitina da uovo, soja o girasole.
9. Composizione liquida secondo la rivendicazione 8, in cui detto agente co-emulsionante o solubilizzante è presente in concentrazioni comprese tra 0,01% a 5% in peso sul peso totale di detta composizione, preferibilmente tra 1 e 4 in peso sul peso totale di detta formulazione.
10. Formulazioni orali o sublinguali in forma liquida comprendenti un principio attivo poco solubile e/o poco stabile nelle secrezioni gastriche e/o poco assimilabile dall'intestino e

comprendente come veicolo la composizione liquida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9.

11. Formulazioni orali e/o sublinguali secondo la rivendicazione 10, in cui detto un principio attivo poco solubile /o poco stabile nelle secrezioni gastriche e/o poco assimilabile dall'intestino è scelto in almeno una delle seguenti categorie aminoacidi e derivati, oligopeptidi, polipeptidi, enzimi, terpeni steroidici, saponine, stilbeni, vitamine liposolubili, vitamine idrosolubili, fattori vitamino-simili, flavonoidi, polifenoli.

12. Formulazioni orali e/o sublinguali secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 10 e 11 comprendenti almeno uno degli eccipienti noti scelti tra sostanze edulcoranti sostanze aromatizzanti, correttori di acidità, stabilizzanti preservanti.

13. Processo di preparazione delle formulazioni orali o sublinguali secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 10-12 comprendente i seguenti stadi:

i) Disciogliere l'agente alcalinizzante nel glicerolo, se necessario scaldando a temperatura non superiore ai 70°C;

ii) separatamente disperdere il principio attivo nel glicerolo qualora sia in esso solubile o in alternativa unirlo alla dispersione micellare dell'acido grasso in forma liquida in acqua previa alcalinizzazione della stessa a $8,0 < \text{pH} < 9$

iii) unire le due fasi ottenute nei precedenti stadi i) ed ii)

iv) aggiungere eventualmente alla formulazione ottenuta nello stadio iii) il solubilizzante o co-emulsionante e/o almeno uno degli altri eccipienti noti scelti tra aromatizzanti, edulcoranti, preservanti, stabilizzanti., correttori di acidità.

14. Formulazioni orali o sublinguali secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 10 a 12, per uso come integratori alimentari, prodotti nutraceutici, alimenti a fini medici speciali, alimenti per l'infanzia, dispositivi medici.