

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102021000029657
Data Deposito	24/11/2021
Data Pubblicazione	24/05/2023

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	47	36

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	9	08

Titolo

SCIROPPO ANTI-REFLUSSO STERILE SENZA CONSERVANTI

DESCRIZIONE dell'invenzione avente per TITOLO:

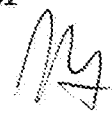
SCIROPPO ANTI-REFLUSSO STERILE SENZA
CONSERVANTI

A nome di Leonardis Mauro residente in Roma Via
Alberese n 8, di nazionalità italiana depositata in
data.....con il n.....

L'invenzione si riferisce al campo farmaceutico, più
precisamente si riferisce ad un dispositivo medico, sotto
forma di sciroppo sterile, senza conservanti, a base di
alginato, destinato al trattamento del reflusso gastro-
esofageo nei bambini e negli adulti.

Il reflusso gastro-esofageo si verifica quando piccole
quantità di succo gastrico, cibo e/o acidi biliari risalgono
nell'esofago causando infiammazione nota come esofagite
da reflusso, accompagnata da dolore, che può
manifestarsi sotto forma di bruciore e di sintomi correlati
quali ad esempio rigurgito, tosse e faringodinia.

Le cause della esofagite da reflusso possono essere di
natura patologica, come ad esempio nell'ernia iatale e
nella ridotta efficienza del meccanismo di contenimento
dello sfintere esofageo inferiore (Cardias), oppure legate
ad errate abitudini, come ad esempio quella di sdraiarsi



appena mangiato o a causa di farmaci, che favoriscono la risalita del contenuto acido dello stomaco nell'esofago, come ad esempio i farmaci anti-parkinsoniani.

Gli sciroppi a base di alginato per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo (GERD – Gastro-Esophageal Reflus Disease) sono oggi molto diffusi, anche a causa degli effetti collaterali dei farmaci H2 antagonisti e dei farmaci inibitori della pompa protonica, che sono spesso utilizzati in alternativa. L'alginato infatti, non agisce mediante attività farmacologica (metabolica o immunologica), ma meccanicamente ostruendo il cardias e impedendo la risalita di qualunque refluito o gas.

Il GERD è anche molto diffuso nei bambini e nei neonati, e anche in questo caso esistono molti prodotti in commercio per questa categoria di pazienti.

Tutti gli sciroppi a base di alginato attualmente in commercio, non sono forniti sterili e necessitano di conservanti per garantire una somministrazione microbiologicamente idonea cioè con una contaminazione inferiore a 100 cfu/g.

I conservanti utilizzati sono quelli per i quali l'indice di sicurezza è considerato il più elevato per l'uso alimentare, quasi tutti contengono paraossibenzoati.

Chi è affetto da GERD però, utilizza questi prodotti per lunghi periodi di tempo e spesso anche per tutta la vita.

Con la Direttiva Europea 2006/52/CE, l'uso di alcuni conservanti, tra cui il Paraossibenzoato di Propile, sono stati eliminati dagli additivi alimentari autorizzati. Recenti studi in vitro hanno portato l'EMA (European Medicines Agency) ad emettere una nota che sconsiglia l'uso del Paraossibenzoato di Propile nei farmaci per uso orale destinati ai bambini.

Con la presente invenzione è stato realizzato uno sciroppo senza l'utilizzo di conservanti, in forma sterile grazie ad un processo di sterilizzazione e di stabilizzazione dell'alginato e dei componenti presenti nella formulazione, con la volontà di fornire un prodotto più sicuro soprattutto nell'età neonatale.

In ambito farmaceutico, lo sciroppo è una soluzione concentrata di zuccheri in acqua, usata come base di bevanda, per rendere più gradevoli i preparati per via orale, mentre l'idrogel è genericamente una soluzione colloidale formata da catene polimeriche di molecole disperse in acqua, il cui contenuto del mezzo acquoso può superare il 99% ed entrambi necessitano di conservanti per mantenersi microbiologicamente sicuri.

Gli idrogel in alcuni casi vengono realizzati allo stato sterile, mediante sterilizzazione con calore umido, per somministrazioni differenti da quella orale, come ad esempio nei filler iniettabili per uso estetico e nei dispositivi medici intrarticolari per viscosupplementazione.

Le materie prime utilizzate per realizzare questi prodotti sono generalmente polisaccaridi, che grazie alle loro caratteristiche di performance e di sicurezza consentono di lavorare efficacemente in vari campi e applicazioni della medicina.

Tra questi l'alginato viene preferibilmente utilizzato in ambito medico, nella fabbricazione dei patch per il trattamento delle ulcere da decubito e nei formulati per il trattamento del reflusso gastro-esofageo.

I polisaccaridi, incluso l'alginato, non possono essere sterilizzati mediante raggi gamma in quanto si deteriorano totalmente.

Inoltre ad eccezione di alcune applicazioni in cui i polisaccaridi vengono utilizzati in concentrazioni molto basse tra 0.05% e 0.5%, come ad esempio nelle gocce oftalmiche per uso topico, non possono essere sterilizzati

mediante filtrazione, in quanto troppo viscosi per passare attraverso i filtri sterilizzanti 0,2 micron.

Polisaccaridi a concentrazioni maggiori, non sterilizzabili mediante filtrazione 0.2 micron, non possono quindi usufruire dei contenitori monodose, per un utilizzo senza conservanti.

Alternative come prodotti in polvere da sciogliere in acqua presentano importanti svantaggi, come la difficoltà di una corretta omogeneizzazione e non garantiscono la sterilità del prodotto durante la manipolazione, infine polveri pressate sotto forma di compresse hanno una efficacia limitata in quanto l'alginato, per funzionare efficacemente nel reflusso gastro-esofageo, necessita di uno stato idratato, inoltre non sono utilizzabili nei neonati e nei bambini.

La sterilizzazione a calore umido rimane il sistema di scelta per ottenere soluzioni concentrate contenenti polisaccaridi sterili, senza conservanti.

Il problema di fondo rimane la parziale o totale idrolizzazione del polimero, che perde parzialmente o totalmente le proprie caratteristiche di performance dopo la sterilizzazione con il calore e la precipitazione dei componenti associati, nella formulazione.

Descrizione breve

La presente invenzione si riferisce ad uno sciroppo senza conservanti per il trattamento del reflusso gastro-esofageo realizzato con alginato stabilizzato mediante cross linking e sterilizzato a calore umido.

Il metodo già utilizzato per gli idrogel, prevede la reticolazione del polisaccaride di partenza con agenti chimici reticolanti (crosslinking), che addizionano legami ionici o doppi legami, aumentando la resistenza del polimero al calore, migliorando la performance del prodotto finito.

Con il crosslinking dell'alginato nella composizione dello sciroppo della presente invenzione, si forma un network, che ingloba e protegge dalla degradazione durante la sterilizzazione anche gli altri componenti della formulazione.

Si è ovviato al principale svantaggio del crosslinking chimico e cioè alla presenza del residuo dell'agente cross linkante potenzialmente tossico e/o sensibilizzante, utilizzando ioni calcio ed evitando utilizzo di sostanze potenzialmente più pericolose.

Descrizione dettagliata

La presente invenzione si riferisce ad uno sciroppo sterile senza conservanti a base di alginato cross linkato per il trattamento del reflusso gastro-esofageo nei bambini e negli adulti.

Per la presente invenzione possono essere utilizzati tutti i sali dell'acido alginico come il sodio alginato, il potassio alginato, il calcio alginato, il magnesio alginato e loro combinazioni.

Il dosaggio dell'alginato per la presente invenzione sarà compreso tra 1.0% e 12.0%, più specificatamente tra 1.5% e 5.0%, ancora più specificatamente tra 2.2% e 3.8%.

Come agente di reticolazione per la presente invenzione possono essere utilizzati cloruro di calcio, bromuro di calcio, ioduro di calcio e loro combinazioni.

Il dosaggio dell'agente di reticolazione sarà compreso tra lo 0,1% e il 3%, più specificatamente tra 1% e 2%, ancora più specificatamente tra 1.4% e 1.8%.

La scelta degli altri componenti nella formulazione è legata a caratteristiche intrinseche delle materie prime come la compatibilità con gli altri componenti della formulazione alle temperature di sterilizzazione e la scelta

del metodo di conduzione della fabbricazione del prodotto finito.

Nello specifico della presente invenzione possono essere utilizzati nella composizione:

- Sodio bicarbonato e/o Potassio bicarbonato il cui scopo è quello di reagire con l'acido cloridrico del succo gastrico, liberando l'anidride carbonica, che penetrando nella struttura reticolare del polimero lo fa galleggiare nello stomaco andando ad ostruire il cardias nei casi di reflusso acido.
- Calcio carbonato e/o Magnesio carbonato, il cui scopo è quello di reagire con l'acido cloridrico del succo gastrico alcalinizzandolo insieme al bicarbonato.
- Polisaccaridi viscosizzanti come la Gomma xantana, la Pectina, l'Agarosio, la Carbossimetilcellulosa, l'Idrossipropilmetilcellulosa, l'Acido ialuronico, il cui scopo è quello di regolare la viscosità dello sciroppo.
- Edulcoranti come il Sucralosio e/o Fruttosio e/o Saccarosio e/o Glucosio, il cui scopo è dolcificare lo sciroppo.
- Sodio idrossido e/o Potassio idrossido, il cui scopo è regolare il pH dello sciroppo.
- Aroma, il cui scopo è dare sapore allo sciroppo.

Il pH della formulazione finale sarà preferibilmente tra 7.0 e 10.0 più specificatamente tra 7.5 e 9.0, ancora più specificatamente tra 8.0 e 8.5.

La presente invenzione potrà essere condotta attraverso due metodologie di fabbricazione differenti:

- sterilizzazione dell'alginato cross linkato a calore umido in autoclave e sterilizzazione degli altri componenti mediante filtrazione 0,2 micron, seguita da miscelazione e ripartizione del prodotto finito in ambiente sterile (Classe A).
- Sterilizzazione terminale del prodotto finito a calore umido precedentemente ripartito in ambiente controllato (Classe C).

Nel primo caso può essere usato un turboemulsore auto-sterilizzante, che consente la miscelazione e la contemporanea sterilizzazione del prodotto e offre la possibilità, una volta raffreddato, di aggiungere gli altri componenti sensibili al calore mediante filtrazione sterilizzante 0.2 micron. Il bulk finito verrà quindi ripartito in ambiente sterile (Classe A), in contenitori

precedentemente sterilizzati a ossido di etilene o per irraggiamento.

Nel secondo caso, la formulazione finale viene integralmente preparata e ripartita in contenitori resistenti alla sterilizzazione, in ambiente controllato (Classe C). La formulazione all'interno dei contenitori verrà quindi sterilizzata terminalmente con il calore.

Il prodotto finito può essere ripartito e successivamente sterilizzato in contenitori monodose o in flaconi multi dose. In questo ultimo caso i flaconi dovranno contenere una quantità idonea di sciroppo ad uso limitato nel tempo, in modo che il prodotto non si contami durante la terapia.

Un metodo preferibile di sterilizzazione è l'autoclave. La sterilizzazione in autoclave può essere eseguita applicando una miscela di calore, pressione e umidità. Per questa fase è possibile utilizzare diverse temperature di sterilizzazione, pressioni e tempi di ciclo.

Ad esempio, i flaconi riempiti possono essere sterilizzati a una temperatura compresa tra 110 ° C circa e 130 ° C circa o superiore. Il vapore può o non può essere utilizzato. La pressione applicata dipenderà dalla temperatura utilizzata nel processo di sterilizzazione. Il

ciclo di sterilizzazione può essere da almeno circa 1 minuto a circa 30 minuti o più.

Esempio 1: Formulazione cross linkata sterilizzata terminalmente secondo la presente invenzione:

Il composto viene preparato come segue: acqua deionizzata 92,9 g viene versata in un recipiente di miscelazione; vengono aggiunti in sequenza: Aromi naturali 0.2 g, Sucralosio 0.4 g, calcio cloruro 1.1 g; Sodio alginato 3.2 g; Sodio bicarbonato 2.2 g. Viene effettuata la regolazione del pH con soluzione NaOH 1%. La reticolazione viene effettuata a pH 8, mediante miscelazione per 4 ore a 20°C. La composizione viene quindi filtrata con filtro di profondità, per eliminare l'eccesso di cloruro di calcio usato come agente di reticolazione. Il prodotto viene ripartito in appositi flaconi resistenti al calore e sterilizzato in autoclave a 121°C, 2.1 bar per 15 minuti.

Esempio 2: Formulazione cross linkata sterilizzata a calore e mediante filtrazione secondo la presente invenzione:

Il composto viene preparato come segue: acqua deionizzata 66.0 g viene versata nel turboemulsore auto-sterilizzante, viene aggiunto sodio alginato 3.5 g e la

macchina avviata per la dissoluzione dell'alginato. Il crosslinking avviene in miscelazione per 4 ore, stabilizzando la temperatura della macchina a 20°C, regolando a pH 8.0 con soluzione 1% NaOH e aggiungendo Cloruro di calcio 1.1 gr solubilizzato in 2.0 gr acqua e inserito nella macchina mediante filtrazione 0.2 micron integrata. Il processo di reticolazione è seguito dalla sterilizzazione. Terminato il processo di sterilizzazione il bulk all'interno della macchina viene raffreddato a 20°C, quindi viene aggiunta passando attraverso filtro 0.2 micron sterilizzante integrato alla macchina, una soluzione contenente acqua 25.0 g, aromi naturali 0.2 gr, Fruttosio 0.8 g, Potassio bicarbonato 2.5 g; Calcio carbonato 2.5 g e miscelato fino a completa omogeneizzazione. Il bulk omogeneizzato verrà ripartito in ambiente sterile (classe A), nei singoli flaconi sterilizzati precedentemente a ossido di etilene.

Esempio 3: Formulazione cross linkata in fase finale, sterilizzata a calore e mediante filtrazione secondo la presente invenzione:

Il composto viene preparato secondo l'esempio 2, questa opzione prevede la possibilità di cross linkare il polimero dopo la sterilizzazione, in questo caso durante la miscelazione in fase finale di raffreddamento dopo la



sterilizzazione dell'alginato, stabilizzando la temperatura della macchina a 20°C, regolando a pH 8.0 con soluzione 1% NaOH e aggiungendo Cloruro di calcio 1.1 gr solubilizzato in 2.0 gr acqua e inserito nella macchina mediante filtrazione 0.2 micron integrata.

Esempio 4: Test microbiologici

I test microbiologici delle formulazioni condotte secondo l'esempio 1, l'esempio 2 e l'esempio 3 sono risultati: STERILE.

Esempio 5: Test comparativo di sterilizzazione in autoclave di prodotti attualmente in commercio e delle formulazioni secondo la presente invenzione (Tabella 1)

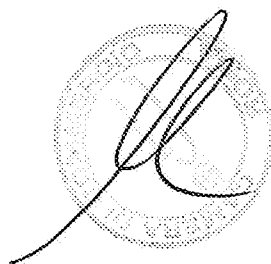
Sono stati sottoposti a sterilizzazione a vapore umido 3 sciroppi in commercio e i prodotti preparati secondo la presente invenzione (esempio 1 e esempio 2). Tutti i prodotti in commercio testati, sono precipitati, si sono separati e hanno cambiato colore, dimostrando l'incompatibilità delle formulazioni con il processo di sterilizzazione terminale in autoclave. Al contrario le formulazioni della presente invenzione sono risultate omogenee e con caratteristiche originali di colorazione (vedi Tabella 1).

Esempio 6: Test di efficacia della presente invenzione

Del prodotto realizzato secondo l'esempio 1, l'esempio 2 e l'esempio 3 vengono prelevati per ogni formulazione, 2 gr con siringa e versati in un bagno contenente HCl 1 molare. Immediatamente in tutte le formulazioni, si forma un precipitato solido che galleggia sopra la soluzione acida (formazione della "Zattera").

Esempio 7: Prove di stabilità in accelerata a 40°C della presente invenzione

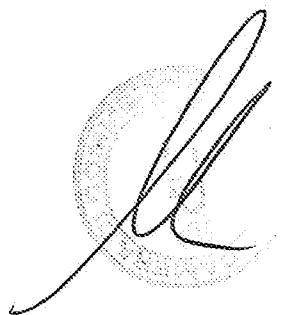
I prodotti realizzati secondo l'esempio 1, l'esempio 2, e l'esempio 3 sono stati conservati per 6 mesi a 40°C, quindi ripetuti i test di efficacia secondo l'esempio 6. Immediatamente si forma un precipitato solido che galleggia sopra la soluzione acida con formazione della "Zattera".



Man. L. o. n. e. h.

Tabella 1

	Composizione	Parametri di sterilizzazione applicati	Risultato
Sciroppo 01	Sodio Alginato, Potassio bicarbonato, Calcio carbonato, Carbomer, Metil (E218) e Propil (E216) idrossibenzoato, Saccarina, Sodio idrossido, Aroma menta piperita, Acqua depurata.	Sterilizzazione a calore umido 121°C, 2.1 Bar per 15 minuti.	FAIL
Sciroppo 02	Fruttosio, Magnesio alginato, Simethicone sol. 30% (Antifoam PD30), Dpantenolo, Para ossibenzoato di metile sodico, Para ossibenzoato di propile, Xantan gum, Sodio bicarbonato, Aroma panna, Aroma fragola, Caramello da saccarosio, Sodio idrossido, Acqua depurata.	Sterilizzazione a calore umido 121°C, 2.1 Bar per 15 minuti.	FAIL
Sciroppo 03	Magnesio alginato, Sodio ialuronato, Simeticone, Gomma xantana, Aroma banana, Metil 4-idrossibenzoato sale sodico, Propil 4-idrossibenzoato, Acido citrico, Fruttosio, Acqua depurata.	Sterilizzazione a calore umido 121°C, 2.1 Bar per 15 minuti.	FAIL
Sciroppo presente invenzione Esempio 1	Alginato crosslinkato, Sodio bicarbonato, Sucralosio, Aromi, Acqua depurata.	Sterilizzazione a calore umido 121°C, 2.1 Bar per 15 minuti.	PASS
Sciroppo presente invenzione Esempio 2	Alginato crosslinkato, Potassio bicarbonato, Calcio carbonato, Fruttosio, Aromi, Acqua depurata.	Sterilizzazione a calore umido 121°C, 2.1 Bar per 15 minuti.	PASS




RIVENDICAZIONI

1 0202100 0029657

Rivendichiamo:

1 Dispositivo medico ad azione meccanica, per il trattamento del reflusso gastro-esofageo nei bambini e negli adulti che comprende:

uno sciroppo sterile, senza conservanti contenente una miscela di acido alginico reticolato (crosslinking).

2 la composizione del dispositivo medico antireflusso della rivendicazione 1 in cui il processo di sterilizzazione avviene mediante calore a 110°C – 130°C e tempo variabile tra 1 e 30 minuti.

3 la composizione del dispositivo medico antireflusso della rivendicazione 1 in cui l'acido alginico è presente sotto forma di sodio alginato, potassio alginato, calcio alginato, magnesio alginato e loro combinazioni.

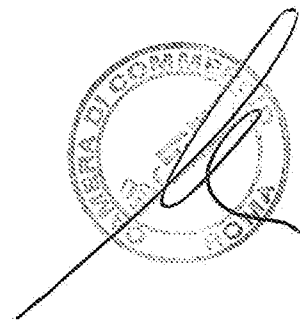
4 la composizione del dispositivo medico antireflusso della rivendicazione 1 in cui la forma reticolata (cross linkata) dell'acido alginico è presente nella formulazione in una concentrazione di circa 1.0% a circa 12.0%.

5 la composizione del dispositivo medico antireflusso della rivendicazione 1 in cui la reticolazione è realizzata



con cloruro di calcio, bromuro di calcio, ioduro di calcio o loro combinazioni a concentrazioni tra 0.1% e 3.0%.

6 la composizione del dispositivo medico antireflusso della rivendicazione 1 in cui gli altri componenti della formulazione possono essere: Sodio bicarbonato, Potassio bicarbonato, Calcio carbonato, Magnesio carbonato, Gomma xantana, Pectina, Agarosio, Carbossimetilcellulosa, Idrossipropilmetilcellulosa, Acido ialuronico, Sucralosio, Fruttosio, Saccarosio, Glucosio, Sodio Idrossido, Potassio Idrossido, Aromi.



Mano Leoni