



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

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102011901906844
Data Deposito	17/01/2011
Data Pubblicazione	17/07/2012

Classifiche IPC

Titolo

COMPOSIZIONE TERAPEUTICA MUCOADESIVA A BASE DI ACIDO IALURONICO PER LA PREVENZIONE E TERAPIA DI LESIONI EPITELIALI, DELLE MUCOSE DEL CORPO UMANO
--



Descrizione di un brevetto di invenzione a nome:

BIOFARMITALIA S.p.A. - 20144 Milano

A28040/LF/eg

La presente invenzione ha per oggetto una composizione mucoadesiva a base di sucralfato e di acido ialuronico avente bassissima viscosità e suoi sali fisiologicamente accettabili come i sali di sodio e di potassio .

La composizione è per l'impiego umano e animale.

Sucralfato è il complesso di alluminio idrossido dell'estere ottosolforico del saccarosio; il composto è praticamente insolubile in acqua e nei comuni solventi organici.

Sucralfato è noto (si veda, ad esempio "The Merck Index") ed è commercializzato, ad esempio, dalla azienda tedesca BK GIULINI GmbH.

Sucralfato è impiegato da tempo nella prevenzione e nella terapia della ulcera gastrica, ulcera duodenale, gastrite acuta, gastriti croniche sintomatiche, gastropatie da FANS , esofagite da reflusso ; le composizioni per questo impiego terapeutico sono commercializzate sotto vari marchi (Martindale, The Complete Drug Reference, 34 edition).



In tale impiego sucralfato esplica la sua attività terapeutica per il fatto di formare una barriera protettiva sulla mucosa gastrica e duodenale ed inoltre mantiene il fisiologico valore di pH delle mucose , fattore importante per gli scopi terapeutici.

Sucralfato è impiegato anche in campo ginecologico (in Italia con il marchio Alfa REPAGIN®) per la applicazione sui genitali esterni femminili.

E' noto anche il suo impiego in odontostomatologia come palliativo nelle mucositi orali (The Merck Manual of Geriatrics).

La preparazione dell'acido ialuronico a bassa viscosità è descritta nei brevetti U.S. 5,093,487 ed U.S. 4,517,295.

L'acido ialuronico a bassissima viscosità e i suoi sali fisiologicamente accettabili, come il sale di sodio e di potassio, è anche noto ed è commercializzato sotto vari marchi; ad esempio come marchio registrato Renovhyal è commercializzato dalla ditta francese Soliance per l'impiego in campo cosmetico.

Il suo impiego per il trattamento e la prevenzione delle lesioni del tessuto epiteliale e del tessuto connettivo è noto ed è rivendicato nella domanda di



brevetto EP1908457A (inventori Di Schiena et al,).

In tale domanda di brevetto viene specificato che per bassissima viscosità si intende l'acido ialuronico e i suoi sali fisiologicamente accettabili come il sale di sodio e di potassio con una viscosità pari a 0 (zero) mPa.s ad una concentrazione dell'1% p/v in acqua a 20°C e una viscosità inferiore a 10 mPa.s ad una concentrazione del 6% p/v in acqua 20°C.

Questi valori di viscosità sono ovviamente riferiti alla variazione di viscosità dopo che la sostanza è disciolta in acqua e quindi indicano la variazione di viscosità rispetto alla viscosità dell'acqua.

Uno strumento impiegato per determinare detta viscosità è il viscosimetro a vibrazione SV10 della A&D Company Ltd.-United Kingdom.

L'acido ialuronico con una bassissima viscosità ha anche una elevata solubilità in acqua; queste caratteristiche, di per se peculiari per determinati impieghi, possono però influenzare negativamente la sua mucoadesività che può non essere adeguata per l'impiego a scopo terapeutico su quelle mucose soggette ad azioni meccaniche e con marcata presenza di liquidi biologici acquosi che influiscono, diminuendola, la concentrazione



dell'acido ialuronico; le mucose con queste proprietà sono ad esempio la mucosa gastrica, la mucosa esofagea, la mucosa orale, la mucosa vaginale, le mucose esterne dei genitali femminili e maschili.

E' stato ora sorprendentemente trovato che il sucralfato impartisce una marcata proprietà mucoadesiva all'acido ialuronico avente bassissima viscosità e ai suoi sali fisiologicamente accettabili come il sale di sodio e di potassio.

Questa marcata proprietà mucoadesiva impartita dal sucralfato all'acido ialuronico a bassissima viscosità e ai suoi sali fisiologicamente accettabili, viene favorita e incrementata dalla presenza di acqua , come ad esempio quella fisiologicamente presente nel muco che ricopre le mucose e naturalmente viene ulteriormente favorita in quelle composizioni dove l'acqua viene impiegata per la somministrazione nel previsto scopo terapeutico.

Per ottenere questa peculiare, marcata mucoadesività dell'acido ialuronico a bassissima viscosità, la concentrazione di sucralfato è compresa tra il 50% p/p e il 150% p/p rispetto all'acido ialuronico a bassissima viscosità e ai



suoi sali fisiologicamente accettabili; preferibilmente la concentrazione di sucralfato è compresa tra il 90% p/p e il 110% p/p rispetto all'acido ialuronico a bassissima viscosità e i suoi sali fisiologicamente accettabili come i sali di sodio e di potassio.

Naturalmente la concentrazione di sucralfato può essere fortemente aumentata in quelle composizioni dove il sucralfato è impiegato anche per le sue già note proprietà, come ad esempio quella di barriera protettiva nei confronti del tessuto mucoso e come quella di mantenimento del fisiologico valore di pH delle mucose come nel caso, ad esempio, della mucosa gastrica, della mucosa vaginale, della mucosa orale .

Alla composizione secondo la presente invenzione possono essere anche aggiunti eccipienti fisiologicamente accettabili , compatibili con l'acido ialuronico a bassissima viscosità, con il sucralfato, con l'impiego previsto.

Eccipienti preferiti sono scelti dal gruppo costituito da alcoli, oli naturali o sintetici, prodotti gelificanti, sospendenti, emulsionanti o addensanti, polveri inerti, polimeri naturali e sintetici, dolcificanti sintetici e naturali, aromi



sintetici e naturali, profumi sintetici e naturali, coloranti sintetici e naturali, conservanti sintetici e naturali; possono essere anche impiegati composti favorenti l'assorbimento epiteliale e connettivale.

La composizione , secondo la presente invenzione trova utile applicazione in diversi settori terapeutici, come ad esempio in gastroenterologia, ginecologia, odontostomatologia .

Le forme in cui la composizione della presente invenzione è preferibilmente utilizzata sono tutte quelle già note nell'arte , come ad esempio le composizioni in gel, paste, sospensioni anche estemporanee, collutori anche in spray, compresse. capsule, ovuli e candele vaginali, creme compresse le forme spray, le pellicole mucoadesive comunemente denominate "film food", che sono particolarmente utili nel trattamento delle afte orali e particolarmente nelle afte ricorrenti.

Verranno ora descritti alcuni esempi non limitativi di attuazione della invenzione.

ESEMPIO 1

Composizione base

Formulazione A

sucralfato

500,00 g



ialuronato sodico a bassissima viscosità 500,00 g

Formulazione B

sucralfato 450,00 g

ialuronato sodico a bassissima viscosità 500,00 g

Formulazione C

sucralfato 550,00 g

ialuronico a bassissima viscosità 550,00 g

Si miscelano accuratamente gli ingredienti delle tre formulazioni sopra indicate e le composizioni risultanti vengono impiegate alle concentrazioni previste negli Esempi che seguono.

A queste composizioni e alle composizioni degli Esempi che seguono può essere aggiunto ulteriore sucralfato come tale a concentrazioni molto elevate per sfruttare le sue note proprietà, come ad esempio quelle protettiva , di barriera, di mantenimento del fisiologico pH delle mucose.

ESEMPIO 2

Composizione in bustina monodose per l'impiego in gastroenterologia

composizione della Formulazione A

dell'Esempio 1 0,010 g

silicio biossido 0,010 g

dolcificante 1,000 g

Maltodestrina q.b. a 3 g 1,980 g



Questa composizione (alla quale possono essere aggiunti uno più aromi), viene somministrata per via orale sospendendola in acqua per la prevenzione e cura delle lesioni della mucosa gastroesofagea.

ESEMPIO 3

Composizione liquida, monodose, per l'impiego in gastroenterologia

Composizione della Formulazione B

dell'Esempio 1	0,025 g
Fruttosio	3,000 g
Acido sorbico	0,010 g
Sodio benzoato	0,010 g
Aroma fragola	0,020 g
Colorante carminio cocciniglia	0,005 g
Acqua depurata	16,930 g

ESEMPIO 4

Composizione in gel per l'impiego in odontostomatologia

Composizione della Formulazione C

dell'Esempio 1	0,100 g
Allantoina	0,150 g
Glicerolo	10,000 g
Etanolo 95°	4,000 g



Sodio benzoato	0,100 g
----------------	---------

Acqua depurata	85,650 g
----------------	----------

Questa composizione (alla quale possono essere aggiunti un colorante ed uno o più aromi) è utile per il trattamento di mucositi orali, stomatite aftosa ricorrente.

ESEMPIO 5

Composizione in gel per l'impiego in ginecologia (protezione e cura della mucosa vaginale e vulvare)

Composizione della formulazione A

dell'Esempio 1	0,050 g
----------------	---------

Carbopol 940	0,800 g
--------------	---------

Glicole propilenico	5,000 g
---------------------	---------

EDTA sodico	0,200 g
-------------	---------

Nipagina	0,140 g
----------	---------

Nipasolo	0,020 g
----------	---------

Acqua depurata	93,790 g
----------------	----------

Questa composizione può contenere una soluzione di sodio idrossido in concentrazione pari a 100 g/l

ESEMPIO 6

Composizione in ovulo per l'impiego in ginecologia (mucosa vaginale)

Composizione della formulazione A

dell'Esempio 1	0,030 g
----------------	---------

Gelatina animale	0,510 g
------------------	---------



Glicerolo	1,830 g
Acqua depurata	0,630 g

ESEMPIO 7

Composizione in crema per la protezione e cura delle mucose esterne femminili e maschili

Composizione della formulazione A

dell'Esempio 1	0,400 g
Bisabololo	0,050 g
Olio germe di grano	5,000 g
Sodio benzoato	0,100g
Acido sorbico	0,050 g
Acido borico	0,050 g
Salcare SC91 (marchio registrato)	3,000 g
Acqua depurata	91,350 g

Negli Esempi sopra illustrati si è sempre semplicemente menzionato il componente "sucralfato", ma si rileva che detto sucralfato è preferibilmente impiegato in forma micronizzata.



RIVENDICAZIONI

1) Composizione terapeutica mucoadesiva per la prevenzione e la terapia di lesioni epiteliali e di mucose del corpo umano, caratterizzata dal fatto di comprendere acido ialuronico o suoi sali fisiologicamente accettabili e sucralfato tra il 50% ed il 150% in peso sul peso di detto acido ialuronico o suoi sali, e che detto acido ialuronico o suoi sali sono del tipo a bassa viscosità, inferiore a 10 mPa.s ad una concentrazione del 6% in acqua a 20°C.

A28040/LF/eg

2) Composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il sucralfato è presente sulla composizione stessa ad una percentuale tra il 90% e il 110% in peso sul peso dell'acido ialuronico o suoi sali.

3) Composizione secondo le rivendicazioni 1 e 2, caratterizzata dal fatto di comprendere almeno un eccipiente scelto dal gruppo comprendente eccipienti preferiti scelti dal gruppo costituito da alcoli, oli naturali o sintetici, prodotti gelificanti, sospendenti, emulsionanti o addensanti, polveri inerti, polimeri naturali e sintetici, dolcificanti sintetici e naturali, aromi sintetici e naturali, profumi sintetici e naturali,



coloranti sintetici e naturali, conservanti
sintetici e naturali (alle concentrazioni previste
dai singoli stati).