

CH 679670 A5



CONFEDERAZIONE SVIZZERA

UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

11. CH 679670 A5

51. Int. Cl.⁵: C 07 G 17/00
A 61 K 35/80

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein

Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

12. FASCICOLO DEL BREVETTO A5

21. Numero della domanda: 3137/90

22. Data di deposito: 01.10.1990

24. Brevetto rilasciato il: 31.03.1992

45. Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 31.03.1992

73. Titolare/Titolari:
APR Applied Pharma Research S.A., Lugano

72. Inventore/Inventori:
Vecchi, Giuseppe, Aldesago

74. Mandatario:
Patentanwälte Schaad, Balass & Partner, Zürich

54. Procedimento di purificazione di carragenine commerciali.

57. Carragenina commerciale viene purificata per renderla adatta all'uso farmaceutico, dietetico e cosmetico mediante trattamento con perossido di idrogeno in presenza di un solvente organico inerte idratato.



CH 679670 A5

Descrizione

L'invenzione si riferisce ad un procedimento chimico per ottenere in forma di elevata purezza di carragenine ossia copolimeri di β -1 $\rightarrow$ 3)-D-galattosio e (1 $\rightarrow$ 4)-3,6 anidro-D o L-galattosio, esterificati, in parte con gruppi solforici generalmente salificati con il catione potassio.

Questi copolimeri vengono infatti comunemente indicati anche con il nome generico di carragenine, o carragenani, o carrageni (THE MERCK INDEX 11, edition).

Le carragenine vengono ottenute per estrazione dal tallo di alcune alghe rosse presenti lungo le coste dell'Atlantico ed hanno differenti forme strutturali indicate rispettivamente come kappa, iota, lambda, carragenia.

Generalmente le carragenine commerciali contengono le tre forme in percentuali variabili.

La carragenine commerciali contengono diverse impurezze come ad esempio sali, mucillagini, sostanze colorate ecc.

Vengono inoltre additivate con sali come ad esempio potassio cloruro o zuccheri come ad esempio il saccarosio, allo scopo di standardizzarne la qualità.

Pertanto le carragenine commerciali, non sono idonee per quegli usi che richiedono una elevata purezza ed in particolare l'assenza di sostanze che possono costituire degli impedimenti per un loro uso razionale.

Ad esempio l'uso delle carragenine commerciali in campo farmaceutico è ostacolato dalla presenza di potassio cloruro, un sale che possiede delle proprietà farmacologiche proprie.

Per l'uso dietetico la presenza di saccarosio nelle carragenine commerciali rende del tutto irrazionale il loro impiego ad esempio in preparati ipocalorici.

Per l'uso cosmetico la presenza nelle carragenine commerciali di impurezze quali sostanze colorate, mucillagini, sali, ecc. può comportare notevoli inconvenienti nelle formulazioni.

In tutti i casi considerati inoltre, sia le impurezze normalmente presenti nelle carragenine commerciali, sia gli additivi aggiunti, comportano dei notevoli rischi ai fini della compatibilità con altri composti presenti nei formulati e rende particolarmente complessi procedimenti analitici richiesti per la loro identificazione, nei formulati stessi.

Scopo della presente invenzione è l'ottenimento di carragenine caratterizzate da una elevata purezza e quindi particolarmente idonee all'impiego in campo farmaceutico, dietetico, cosmetico.

Tale scopo viene sostanzialmente conseguito con un procedimento di purificazione formante oggetto della presente invenzione che si caratterizza nel trattare a caldo le carragenine commerciali con perossido di idrogeno in presenza di un solvente organico inerte, miscibile con acqua e opportunamente idratato.

In queste condizioni l'azione ossidante del perossido di idrogeno agisce esclusivamente sulle impurezze colorate senza alterare la struttura chimica delle carragenine notoriamente sensibili agli agenti ossidanti; inoltre la idratazione del solvente organico inerte permette la dissoluzione e quindi la elimi-

nazione delle impurezze idrosolubili presenti nelle carragenine commerciali, come ad esempio zuccheri e sali. Il solvente organico inerte e miscibile con acqua impedisce alla carragenina di rigonfiarsi per la presenza di acqua, fatto questo che renderebbe del tutto impossibile il ciclo lavorativo.

La concentrazione del perossido di idrogeno varia in rapporto all'effetto che si vuole ottenere; generalmente la concentrazione è tra lo 0,1% e il 25% rispetto al peso della carragenina.

Il volume della miscela costituita dal solvente organico e dall'acqua può variare entro ampi limiti e comunque per motivi pratici legati al procedimento è almeno due volte in volume il peso della carragenina da purificare; ancor più preferibilmente è cinque volte.

Il grado di idratazione del solvente organico è compreso tra il 5% e il 50% v/v e preferibilmente il 25%.

La temperatura di reazione dipende dal solvente organico utilizzato ed è comunque compresa preferibilmente tra 60°C e 120°C allo scopo di accelerare il procedimento di purificazione.

Il solvente organico inerte miscibile con acqua può essere ad esempio etanolo; isopropanolo, metanolo, acetone, dimetilformammide, acetonitrile e simili; preferibilmente è un alcool alifatico inferiore.

Le carragenine ottenute con il processo di purificazione oggetto della presente invenzione per la loro elevata purezza sono particolarmente idonee all'impiego nel campo farmaceutico, dietetico, cosmetico.

Impiego in campo farmaceutico

Le carragenine oggetto della presente invenzione sono utilizzabili in campo farmaceutico per le loro proprietà addensanti e gelificanti.

Le forme farmaceutiche che si avvalgono di queste carragenine sono tutte quelle note nell'arte ed in particolare gli sciroppi, le sospensioni, le bustine monodose, le compresse, i gel per l'impiego topico, i colliri, le gocce nasali ecc.

Impiego in campo dietetico

L'elevata purezza delle carragenine oggetto della presente invenzione e le intrinseche proprietà come gelificanti, sospendenti, addensanti, stabilizzanti delle stesse le rendono particolarmente idonee per quei formulati dietetici dove è richiesta la presenza di acqua come ad esempio del tipo gelatina, fruttino, dessert ecc.

Anche i preparati estemporanei da disperdere in acqua per l'assunzione si avvalgono proficuamente delle carragenine rivendicate.

In campo dietetico inoltre le carragenine ottenute con il procedimento della presente invenzione possono essere utilizzate da sole come sazianti; per questo scopo possono anche essere accompagnate da sostanze complementari come le fibre vegetali, sali minerali ecc.

Impiego in campo cosmetico

In questo campo le carragenine oggetto della presente invenzione possono essere vantaggiosamente utilizzate per le loro peculiari proprietà e per la loro elevata purezza in tutti quei formulati noti nell'arte dove è necessario esaltare particolari caratteristiche come la limpidezza l'assenza di colorazioni estranee, un elevato grado di idratazione ecc. Esempi di questi formulati sono; le creme in gel, le lozioni, le gommine per la cura dei capelli, i gel per l'igiene delle gengive, formulati in gel per l'igiene intima ecc.

L'esempio che segue serve ad illustrare l'invenzione senza in alcun modo limitarla.

In particolare l'esempio 1, illustra il procedimento dell'invenzione mentre gli esempi 2-23 riguardano composizioni preparate con la carragenina ottenuta con il procedimento di cui all'esempio 1.

ESEMPIO 1 – Procedimento di purificazione

100 g di carragenina commerciale con le seguenti caratteristiche analitiche: polvere di colore nocciola; solfati (come sodio solfato) 4,25% cloruri (come potassio cloruro) 6,63%, zuccheri (come saccarosio) 10%, mucillaggini estranee 3%, si sospendono in una miscela costituita da 375 ml di etanolo 95° e di 125 ml perossido d'idrogeno 4% in acqua.

La miscela agitata è stata portata alla temperatura di riflusso di 93°C e lasciata refluire per 4 ore.

Dopo completa decolorazione, la sospensione bianca è stata filtrata e lavata sul filtro a porzioni con una miscela costituita da etanolo 95° (375 ml) e acqua distillata (125 ml).

Si è infine lavato con etanolo 95° (60 ml).

Dopo essiccazione in stufa sottovuoto fino a peso costante si è ottenuto un prodotto assolutamente bianco con le seguenti caratteristiche analitiche:

solfati (come sodio solfato) 52 ppm; cloruri (come potassio cloruro) 0,17%; zuccheri: assenti; mucillaggini estranee: assenti.

La resa ponderale è stata del 75%.

ESEMPIO 2 – sciroppo polivitaminico

100 g contengono
principio attivo: tiammina cloridrato 9 mg, Riboflavina 6 mg, Piridossina cloridrato 4 mg, Nicotinammide 110 mg. Calcio pantotenato 6 mg, acido Paraminobenzoico 3 mg, colina cloruro 130 mg, Cianocobalamina 80 mg Inositolo 10 mg,
Eccipienti: Carragenina purificata dell'es. 1:1 g, Sodio benzoato 0,100 g, Glicerina 15 g, Sodio saccarinato 0,070 g, Cetiltrimetilammonio p-toluensolfonato 0,022 g, Vanillina 0,025 g, Acqua depurata q.b.a. 100 g

ESEMPIO 3 – Antilipemico in bustine monodose

Una bustina contiene
Principio attivo Deae-destrano 1,5 g

Eccipienti: Carragenina purificata dell'es. 1: 0,5 g, Acesulfame 0,070 g, Sorbitolo 1 g, Tropical aroma naturale polvere 0,070 g, Cedro aroma naturale polvere 0,030 g, Acido citrico 0,100 g, Riboflavina 5 fosfato 0,002 g

ESEMPIO 4 – Antilipemico in gelatina per somministrazione multi-dose g 100 contengono:

Principio attivo: Deae-destrano 10 g
Eccipienti: carragenina purificata dell'es. 1: 3 g potassio sorbato 0,2 g, Acido citrico 1 g, Aroma di mandarino 1 ml, Sorbitolo 20 g, Aspartame 0,100 g, Acqua depurata q.b.a. g 100.

ESEMPIO 5 – Antiulcera in bustine monodose

Una bustina contiene:
Principio attivo: Sucralfato 0,5 g,
Eccipienti: Carragenina purificata dell'es. 1: 0,5 g, Acesulfame 0,020 g, Aspartame 0,030 g, Aroma di menta polvere 0,030 g, Aroma tropical polvere 0,020 g.

ESEMPIO 6 – Antiulcera in sospensione multidose 100 g di sospensione contengono:

Principio attivo: Sucralfato 10 g
Eccipienti: Carragenina purificata dell'es. 1: 2 g, Sodio saccarinato 0,070 g, aroma menta polvere 0,100 g, Aroma tropical polvere 0,050 g, Sodio benzoato 0,200 g, Acqua depurata q.b.a. 100 g.

ESEMPIO 7 – Antiacido in bustine monodose

Una bustina contiene:
Principio attivo: Magnesio idrossido 0,400 g, Alluminio idrossido gel secco 0,400 g,
Eccipienti: Carragenina purificata dell'es. 1: 0,49 g, Aspartame 0,040 g, Aroma liquirizia polvere 0,100 g, Aroma menta polvere 0,030 g,

ESEMPIO 8 – Antiacido in sospensione estemporanea multidose 100 ml di sospensione contengono:

Principio attivo: Magnesio idrossido 6 g, Alluminio idrossido gel secco 12 g,
Eccipienti: Carragenina purificata dell'es. 1: 3 g, Sodio benzoato 0,100 g, Sodio saccarinato 0,070 g, Acesulfame 0,030 g, Aroma di vaniglia polvere 0,070 g, Aroma di banana polvere 0,030 g.

Al momento dell'impiego portare alla tacca di ml 100 sul flacone, con acqua di fonte, agitare brevemente e somministrare in più dosi secondo prescrizione medica.

ESEMPIO 9 – Antiacido in compresse da masticare

Una compressa da masticare contiene:

Principio attivo: Magnesio idrossido 0,3 g, Alluminio idrossido gel secco 0,6 g,
Eccipienti: carragenina purificata dell'es. 1: 0,100 g, Lattosio 0,100 g, Aroma di menta polvere 0,010 g, Aroma liquirizia polvere 0,020 g, Aspartame 0,020 g.

ESEMPIO 10 –

Antinfiammatorio in gel per uso topico

100 g di gel topico contengono:

Principio attivo: Ibuprofene sale di lisina 10 g,
Eccipienti: Carragenina purificata dell'es. 1 : 2 g, Maltitolo 10 g, Glicerina 5 g, Profumo di lavanda q.b., metil paraben 0,170 g, propil Paraben 0,060 g, Acqua preservata q.b.a. 100 g.

ESEMPIO 11 –

Collirio

100 ml contengono:

Principio attivo: Desametasone-21 fosfato bisodico 0,150 g, Neomicina solfato 0,500 g, Gramicidina 0,005 g, Tetrizzolina cloridrato 0,100 g,
Eccipienti: Carragenina purificata dell'es. 1 : 0,200 g, Sodio cloruro 0,600 g, Tiomersale sodico 0,010 g, Acqua distillata sterile q.b.a. 100 ml.

ESEMPIO 12 –

Gocce otologiche

100 ml contengono

Principio attivo: Solfato di polimixina B 1 000 000 U, Solfato di Neomicina 340 000 U, Idrodortisone emi-succinato bisodico 20 mg,
Eccipienti: Carragenina purificata dell'es. 1: 0,200 g, Glicerina 5 g, Acqua depurata sterile q.b.a. 100 ml.

ESEMPIO 13 –

Gocce rinologiche

100 ml contengono:

Principio attivo: Sodio cromoglicato 4 g, Clorfenamina maleato 0,2 g.
Eccipienti: carragenina purificata dell'es. 1: 0,2 g, Tiomersale sodico 0,010 g, Acqua depurata sterile q.b.a. 100 ml.

ESEMPIO 14 –

Gelatine tipo fruttini sazianti per uso dietetico g 100 contengono

Carragenina purificata dell'es. 1: 3 g, Potassio sorbato 0,2 g, Fruttosio 7 g, sorbitolo 2,75 g, Aspartame 0,2 g, Acido citrico sol 50% 2 ml, E 124, 0,005 g, Mirtillo aroma naturale 1 ml Acqua depurata q.b.a. 100 g. Si ottengono 20 fruttini da g 5 cad.

ESEMPIO 15 –

Gelatina tipo marmellata uso dietetico

Carragenina purificata dell'es. 1 : 1,5 g, Potassio sorbato 0,2 g, Fruttosio 7 g, Sorbitolo 2,75 g, Aspartame 0,2 g, Acido citrico sol 50% 2 ml, Riboflavi-

na 5 fosfato sodico 0,005 g, Mandarino aroma naturale 1 ml, Acqua depurata q.b.a. 100 g.

Il prodotto viene dispensato in vasetti e utilizzato come una marmellata o una gelatina di frutta.

ESEMPIO 16 –

Dessert al latte, ipocalorico, uso dietetico

Carragenina purificata dell'es. 1: 1,5 g, Potassio sorbato 0,2 g, Fruttosio 7 g, Sorbitolo 2,75 g, Aspartame 0,2 g, Latte in polvere 50 g, Aroma di vaniglia 0,050 g, Acqua depurata q.b.a. 100 g

ESEMPIO 17 –

Saziente in bustine monodose

Una bustina contiene:

Carragenina purificata dell'es. 1: 0,5 g, Aspartame 0,100 g, Acido citrico 0,100 g, Riboflavina-5 fosfato sodico 0,005 g, Aroma tropical polvere 0,050 g

Per l'uso, il contenuto della bustina viene sospeso in un bicchiere di acqua (circa 150 ml).

ESEMPIO 18 –

Gel gengivale

g 100 contengono:

Principio attivo: Collagene nativo 1% 10 g,
Eccipienti: Carragenina purificata dell'es. 1: 0,5 g CMC 2 g, Sorbitolo 70% 9 g, Menta 0,150 g, Acqua preservata q.b.a. 100 g

ESEMPIO 19 –

Gel gengivale

g 100 contengono:

g 100 contengono gli stessi componenti dell'es. 18 e l'1% di camomilla estratto molle.

ESEMPIO 20 –

Gel gengivale

g 100 contengono:

g 100 contengono gli stessi componenti dell'es. 18 e lo 0,5% di Allantoina

ESEMPIO 21 –

Gel fluido per l'igiene intima femminile

g 100 contengono:

Sodio ialuronico 0,5 g, Carragenina purificata dell'es. 1 : 0,25 g, Profumo di rosa idrosolubile 0,5 g, Acqua preservata q.b.a. 100 g.

Uso: il formulato viene applicato sui genitali esterni femminili più volte al giorno allo scopo di prevenire e curare la secchezza delle mucose o alterazioni delle stesse.

ESEMPIO 22 –

Gel fluido per l'igiene intima femminile

g 100 contengono:

g 100 contengono gli stessi componenti dell'es. 21 e lo 0,5% di Allantoina.

ESEMPIO 23 —

Gel fluido per l'igiene intima femminile

g 100 contengono gli stessi componenti dell'es. 21
e il 5% di Estratto glicolico di centella asiatica. 5

Rivendicazioni

1. Procedimento per la purificazione di carrageni-
ne commerciali caratterizzato dal fatto di trattare a 10
caldo la carragenina commerciale con perossido di
idrogeno in presenza di un solvente organico iner-
te, miscibile con acqua, in condizione idratata.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, ca-
ratterizzato dal fatto che detto solvente organico 15
inerte è scelto tra metanolo, etanolo, isopropanolo,
acetone, dimetilformammide ed acetoneitrile.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1, ca-
ratterizzato dal fatto che detto solvente organico
inerte è un alcool alifatico inferiore. 20

4. Procedimento secondo la rivendicazione 1, ca-
ratterizzato dal fatto che detto trattamento viene
effettuato a temperatura compresa tra 60°C e
120°C.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 1, ca-
ratterizzato dal fatto che il grado di idratazione di
detto solvente organico è compreso tra il 5% ed il
50% v/v. 25

6. Procedimento secondo la rivendicazione 5, ca-
ratterizzato dal fatto che detto grado di idratazione
è del 25% v/v. 30

7. Procedimento secondo la rivendicazione 1, ca-
ratterizzato dal fatto che il volume della miscela cos-
tituita dal solvente organico inerte e dell'acqua di
idratazione è pari ad almeno due volte il volume della
carragenina da purificare. 35

8. Procedimento secondo la rivendicazione 7, ca-
ratterizzato dal fatto che detto volume di detta mis-
cela è pari a 5 volte il volume della carragenina da
purificare. 40

9. Procedimento secondo la rivendicazione 1, ca-
ratterizzato dal fatto che la concentrazione di pe-
rossido di idrogeno nella miscela di reazione è com-
presa tra lo 0,1 ed il 25% in peso rispetto al peso del-
la carragenina da purificare. 45

10. Carragenina purificata ottenuta con il procedi-
mento delle rivendicazioni 1-9.

11. Uso della carragenina purificata ottenuta con
il procedimento delle rivendicazioni 1-9 nella prepa-
razione di composizioni per uso farmaceutico diete-
tico e cosmetico. 50

55

60

65

5