



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

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102015000084795
Data Deposito	17/12/2015
Data Pubblicazione	17/06/2017

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	47	18

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	47	26

Titolo

Composizione per la somministrazione di sostanze a bassa solubilità.

Composizione per la somministrazione di sostanze a bassa solubilità

DESCRIZIONE

Il presente trovato riguarda una composizione per la
5 somministrazione di sostanze biologicamente attive a bassa solubilità.

La via orale è quasi sempre il metodo di elezione per la somministrazione di sostanze biologicamente attive.

10 Tuttavia, i principi attivi con bassa solubilità in mezzi acquosi sono generalmente difficili da somministrare. Infatti, la bassa solubilità di sostanze come flavonoidi, polifenoli, enzimi, terpeni, saponine, alcaloidi e altri principi attivi
15 naturali può rendere necessaria la loro somministrazione in alti dosaggi o tramite formulazioni speciali, come nanoemulsioni o coniugazione con altre sostanze come maltodestrine, ciclodestrine o gomma arabica. Tuttavia, queste
20 sostanze possono dare origine ad intolleranze ed avere effetti collaterali nei soggetti predisposti. Inoltre, la loro distribuzione nei fluidi biologici e nei tessuti bersaglio è molto scarsa poiché tali complessi sono poco assorbibili.

25 L'uso di sostanze come le ciclodestrine è anche

limitato dal loro costo e dalla necessità di estesi studi di preformulazione, mirati ad individuare il tipo di carrier più efficace e la tecnica di preparazione più adeguata per ogni sostanza attiva.

5 Inoltre, nel caso di ciclodestrine, l'efficienza di complessazione è spesso modesta, quindi quantità relativamente grandi di ciclodestrine devono essere usati per ottenere l'effetto desiderato, cercando un compromesso tra l'ottimizzazione della complessazione
10 farmaco/polimero e l'aumento di velocità di dissoluzione in acqua della sostanza attiva.

Uno scopo del presente trovato è quello di fornire una formulazione adatta per la somministrazione di sostanze biologicamente attive a bassa solubilità in
15 acqua che sia economica, semplice da sviluppare e facilmente tollerata dagli utilizzatori.

In accordo con il presente trovato, questi scopi, ed altri che saranno meglio evidenti di seguito, vengono conseguiti tramite una composizione comprendente un
20 solvente a basso punto eutettico naturale (NADES), una sostanza biologicamente attiva con bassa solubilità ed almeno un eccipiente adatto per uso nelle formulazioni farmaceutiche, cosmetiche o alimentari.

25 In accordo con il presente trovato, questi scopi sono

stati inoltre conseguiti tramite detta composizione per uso nel trattamento e/o nella prevenzione di un disturbo e o di una patologia un soggetto, in cui detto trattamento e/o prevenzione comprende la
5 somministrazione della composizione al soggetto.

Nell'ambito della presente invenzione, con solvente a basso punto eutettico naturale (NADES) si intende un sistema liquido, ottenuto per riscaldamento di una miscela di composti come zuccheri, poliolli,
10 aminoacidi, acidi carbossilici (come carnitina) o anidri o in presenza di quantità minime di acqua, che danno origine a miscele eutettiche che sono liquide a temperatura ambiente. Il punto di fusione di queste miscele è più basso di quelli delle sostanze che le
15 compongono (EP2597099 e riferimenti ivi citati). I NADES utilizzati nella composizione della presente invenzione possono essere preparati per riscaldamento di detta miscela di composti a temperatura uguale o superiore a 35°C, ad esempio 37, 50 o 70°C.

20 Nell'ambito della presente invenzione, con "sostanza biologicamente attiva con bassa solubilità" si intende un composto, o miscela di composti, che a temperatura ambiente o fisiologica (37°C) è poco solubile (meno di 1 g/100 ml), molto poco solubile
25 (meno di 1 g/1000 ml) o insolubile (meno di 1 g/10000

mL) in acqua o in una soluzione a base acquosa priva di agenti solubilizzanti, ad esempio una soluzione fisiologica (definizione della Farmacopea Europea, ottava edizione).

5 Nell'ambito della presente invenzione, con "sali" si intendono composti ionici formati almeno da una sostanza in forma di anione e da una in forma di catione; con "complessi o coniugati" si intendono composti formati da almeno due sostanze che
10 interagiscono tramite legami non ionici e non covalenti come interazioni di tipo idrogeno, forze di van der Waals ecc..

Se non altrimenti specificato, nell'ambito della presente invenzione le percentuali si intendono
15 riferite al peso di un componente su peso totale della composizione e i rapporti si intendono molari.

Nell'ambito della presente invenzione, si intende che un elemento o composizione "comprendente" una determinata sostanza può essere costituito da detta
20 sostanza o includere quella sostanza in aggiunta ad altre. Ad esempio, una composizione comprendente una sostanza A può essere costituita al 100% da A o contenere A in aggiunta ad altre sostanze.

In un aspetto, la presente invenzione riguarda una
25 composizione comprendente un solvente naturale a

basso punto eutettico naturale (NADES), una sostanza biologicamente attiva con bassa solubilità ed almeno un eccipiente adatto per uso in composizioni farmaceutiche, cosmetiche o alimentari, che si

5 caratterizza per il fatto che il NADES comprende una miscela di sostanze appartenenti ad almeno 2 delle seguenti classi: zuccheri, poliolli, aminoacidi, acidi carbossilici o loro sali, complessi o coniugati di dette sostanze.

10 I NADES sono sistemi fisici o composti, ottenuti dalla miscela di differenti sostanze in determinate proporzioni, il cui punto di fusione è molto più basso di quello dei singoli costituenti (eutettici). Tali solventi sono caratterizzati da bassi punti di

15 fusione, pressione di vapore trascurabile ed un'elevata capacità solvente verso sostanze di nota insolubilità in acqua e persino verso ossidi metallici. I NADES trovano applicazione in alcuni processi chimici come l'estrazione e la sintesi.

20 Tuttavia vi sono ancora delle restrizioni ad un loro utilizzo nell'industria chimica commerciale, dovute alla loro tossicità per l'uomo e l'ambiente e gli elevati costi per la produzione su scala industriale di alcuni liquidi ionici.

25 Si è trovato che variazioni nei rapporti molari dei

costituenti si riflettono in termini di stabilità dei NADES. Rapporti equimolari (1:1) tra le molecole sono adatti nel caso di molecole che si comportino come ottimi donatori o accettori di legami idrogeno (Urea, 5 Glicerolo ecc.).

Si è osservato che le proprietà solventi e la stabilità dei NADES possono essere modificate aggiungendo piccole quantità di acqua. Ad esempio, l'aggiunta di acqua (da 5 a 15% in peso/peso del 10 NADES) si possono ottenere sistemi che sono stabili e liquidi a temperatura ambiente, a partire da sistemi inizialmente solidi alla stessa temperatura. Diluendo eccessivamente, si osserva però il collasso della speciale struttura dei NADES, probabilmente a seguito 15 di perdita dei legami idrogeno tra i componenti.

L'aggiunta di piccole quantità di acqua influisce inoltre sulla riduzione del tempo e temperatura di preparazione, così come sulla viscosità.

L'attività dell'acqua della maggior parte dei DES è 20 intorno a 0,2, molto al di sotto del valore che ci si potrebbe aspettare in funzione delle moli percentuali di acqua in essi presente, a dimostrazione che quella presente è strettamente legata e quindi difficile da evaporare.

25 Molto importante è la possibilità di modificare la

capacità solubilizzante variando la quantità di acqua, riuscendo così ad aumentare di molto la solubilizzazione in fase estrattiva di metaboliti secondari di origine vegetale come rutina,
5 quercitina, acido cinnamico, taxolo, etc.

Il comportamento termico di questi peculiari sistemi chimico-fisici è stato studiato usando analisi termogravimetriche e la scansione calorimetrica differenziale. I NADES vengono riscaldati a 100°C per
10 1h, senza evidenti prove di decomposizione. NADES costituiti da zuccheri hanno una temperatura di decomposizione intorno a 135°C, a differenza di altri che superano anche i 200°C. Tramite DSC (Differential Scanning Calorimetry) si è visto che i NADES hanno
15 una fase di transizione vetrosa intorno a -50°C senza un vero punto di fusione, confermando che si tratta di complessi supermolecolari con una fase liquida stabile in un vasto intervallo di temperature.

Per quanto riguarda la densità, essa è decisamente
20 più alta di quella dell'acqua ed è direttamente correlata alla percentuale in volume di quest'ultima e alla temperatura.

Importante è inoltre la polarità, proprietà che influisce sulla loro capacità solvente. NADES
25 costituiti da acidi organici sono tra i più polari,

seguiti da quelli costituiti da aminoacidi e zuccheri puri, con polarità simile all'acqua. NADES costituiti sia da zuccheri sia da polialcol sono tra i meno polari. Si è visto che l'aggiunta di acqua influisce
5 sulla polarità e in particolare l'aggiunta di una quantità pari al 50% (v/v) mostra un significativo cambiamento della polarità, probabilmente dovuto alla rottura dei legami idrogeno tra i componenti.

Si è sorprendentemente trovato che i NADES, che sono
10 noti solo per utilizzo come solventi ecologicamente compatibili per processi industriali e per uso esterno (EP2597099, WO2011/155829, EP1280507), sono eccellenti promotori di assorbimento in vivo di sostanze biologicamente attive a bassa solubilità. In
15 particolare, i NADES possono fungere da veicoli di assorbimento sublinguale di principi attivi che normalmente non vengono somministrati per tale via a causa di bassa solubilità e biodisponibilità.

Grazie all'utilizzo di NADES, si possono creare delle
20 sinergie nutraceutiche che in poche gocce sono in grado di somministrare elevati dosaggi delle sostanze attive veicolate, in particolare quando il NADES comprende almeno la Carnitina cloruro o la Carnitina base in elevato dosaggio.

25 Questo vantaggio è particolarmente inaspettato poiché

una potenziale tossicità dei NADES è stata segnalata, ad esempio, in Hayyan *et al Chemosphere* **2013**, *93*, 2193 e 455. Nel caso delle composizioni secondo la presente invenzione, non sono state osservate
5 reazioni tossiche o avverse in vivo.

Preferibilmente, nel NADES contenuto nella composizione oggetto dell'invenzione l'acido carbossilico è scelto tra carnitina base o un suo sale, N,N,N-trimetilglicina (betaina) o un suo sale,
10 il poliololo è scelto tra sorbitolo, xilitolo, lo zucchero è fruttosio o glucosio.

Più preferibilmente nella composizione secondo l'invenzione il NADES comprende carnitina base e sorbitolo, carnitina cloridrato e sorbitolo,
15 carnitina cloridrato e xilitolo, carnitina cloridrato fruttosio.

Preferibilmente nella composizione dell'invenzione carnitina (o i suoi sali) è L-carnitina base (o i suoi sali).

20 I rapporti molari dei costituenti sono tali da conferire stabilità nel tempo ai NADES, come noto al tecnico del ramo e determinabile tramite esperimenti di routine. Ad esempio, si osserva la formazione di un fluido stabile, con un rapporto molare 2,5:1:3 di
25 L-carnitina base, sorbitolo e acqua, con L-carnitina

HCl:sorbitolo:acqua in rapporto molare 5:2:6, L-carnitina HCl:xilitolo:acqua in rapporto molare 5:2,5:6 e con L-carnitina HCl:fruttosio:acqua 3:2:13,7. Questi rapporti non sono limitativi e
5 possono essere modificati in base alle esigenze ed alla presenza dei particolari soluti.

La composizione secondo la presente invenzione può comprendere sostanze biologicamente attive di diversa natura chimica e di origine naturale o sintetica.

10 Preferibilmente, nella composizione secondo l'invenzione la sostanza biologicamente attiva con bassa solubilità è uno tra un principio naturale di origine vegetale come un polifenolo, un flavonoide, un glicoside flavonoide, un enzima, un glucoside, un
15 terpene steroidico, una saponina steroidica, derivati aminoacidici, come la melatonina, un ossido metallico, come zinco ossido o magnesio ossido, un probiotico o loro miscele, un alcaloide come la Berberina cloridrato e altri.

20 Preferibilmente, nella composizione secondo l'invenzione la sostanza biologicamente attiva con bassa solubilità è uno tra t-resveratrolo, quercitina, rutina, α o β -galattosidasi, bromelina, superossidodismutasi, lisozima, melatonina, un
25 probiotico o loro miscele.

Esempi non limitativi di probiotici (cioè organismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite secondo la definizione di OMS/FAO nel report
5 congiunto "Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria", Ottobre 2001) che possono essere compresi nella composizione secondo l'invenzione sono *Lactobacillus rhamnosus*,
10 *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium lactis*, *Bacillus clausii*, *Lactobacillus paracasei*,
15 *Saccharomyces boulardii* e loro miscele o associazioni.

Preferibilmente, la composizione secondo l'invenzione comprende una quantità di sostanza biologicamente attiva compresa tra 0,1 e 15% in peso/peso del NADES
20 della composizione, più preferibilmente tra 0,5 e 10%, o tra 1 e 8% o tra 2 e 5%.

Il Resveratrolo è un polifenolo stilbenico, estratto dalla buccia e semi della *Vitis vinifera* e dalla radice del *Poligonum cuspidatum*. È presente in natura
25 come diastereoisomero e l'isomerizzazione da trans a

cis può avvenire per esposizione a raggi UV o per processi biologici (es. lieviti).

Il t-resveratrolo è una molecola che riscuote grande successo per le sue proprietà antiossidanti, endotelio-trofiche e protettive cardiovascolari, che
5 ne fanno una molecola ampiamente impiegata in nutraceutica ed in dermo-cosmesi. Resveratrolo viene anche considerato un efficace fito-estrogeno, vista la sua elevata analogia strutturale con l'estradiolo.
10 Diversi lavori in letteratura sembrano confermare, almeno in via preliminare, questa attività farmacologica sui recettori ER alfa e beta umani. Inoltre è stato dimostrato che il resveratrolo, già a basse concentrazioni (C plasmatica $<1 \mu\text{M}$ in animali),
15 ha un'azione chemopreventiva nei confronti di diversi tipi di cancro, interferendo con le fasi di inizio, progressione e promozione del tumore, e sopprimendo gli eventi finali della carcinogenesi, come l'angiogenesi e la formazione di metastasi.
20 Maggiormente noti sono ultimamente i meccanismi molecolari d'azione del resveratrolo. È facile ipotizzare che la sua semplicità strutturale gli consenta di interagire con una grande quantità di recettori ed enzimi, tra cui sicuramente i recettori
25 per gli estrogeni, così da modulare l'espressione

genica. Per quanto riguarda la capacità
antiossidante, sembra che essa possa essere
attribuita all'esistenza di un radicale stabile che,
grazie alla sua struttura di risonanza, intrappola i
5 radicali liberi. Inoltre il resveratrolo mette in
atto meccanismi specifici: ad esempio è in grado di
chelare il rame (catalizzatore di ossidazioni
biologiche) riducendo l'ossidazione delle LDL.

Il trans-resveratrolo, tuttavia, manifesta una
10 ridotta biodisponibilità per via orale, a causa di un
esteso metabolismo di primo passaggio entero-epatico
che ne determina la conversione in prodotti di
coniugazione che sostanzialmente ne riducono
drasticamente l'efficacia.

15 La grande diffusione mediatica sulle proprietà
salutistiche del resveratrolo ha inevitabilmente
portato allo sviluppo e al lancio sul mercato di
numerosissimi integratori a base di questo
polifenolo.

20 Nonostante la comprovata efficacia di questa sostanza
come agente antiossidante, cardio e vasculo-
protettivo, fitoestrogeno e agente dermo-trofico, la
sua biodisponibilità per via orale è alquanto scarsa.
Più esattamente, il trans-resveratrolo, isolato come
25 molecola pura dalla *Vitis vinifera* o dal *Poligonum*

cuspidatum (principale fonte vegetale di t-resveratrolo negli integratori alimentari), una volta giunto nell'intestino tenue dopo assunzione orale, entra nel circolo portale e una volta nel fegato
 5 viene estesamente biotrasformato nei microsomi epatici dando luogo a metaboliti non più attivi o molto meno attivi. La sua biodisponibilità è inferiore all'1% (Wenzel E, Somoza V. "*Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol*" *Mol Nutr Food*
 10 *Res.* **2005**, 49(5), 472-81, Walle T. "*Bioavailability of resveratrol*" *Ann N Y Acad Sci.* **2011**, 1215, 9-15;. Walle, T. et al "*High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans*" *Drug Metab Dispos.* **2004**, 32(12),1377-82. Epub 2004 Aug
 15 27).

Preferibilmente, nella composizione secondo la presente invenzione la sostanza biologicamente attiva è resveratrolo, più preferibilmente trans-resveratrolo (t-resveratrolo). Più preferibilmente,
 20 la sostanza biologicamente attiva è resveratrolo e il NADES è formato da carnitina base, sorbitolo e/o xilitolo, con un contenuto di acqua tra 2 e 5%.

Il NADES contenuto nella composizione secondo l'invenzione ha maggiori proprietà solventi in
 25 presenza di bassa quantità di acqua. Preferibilmente,

nella composizione secondo l'invenzione, il contenuto di acqua è 0 o inferiore a 25% in peso/peso del NADES, più preferibilmente compreso tra 0,5 e 20%.

La composizione secondo la presente invenzione può
5 essere in una qualsiasi forma solida, semisolida o liquida adatta alla somministrazione per via orale e nota al tecnico del campo farmaceutico/nutraceutico/cosmetico/alimentare.

La composizione secondo l'invenzione può essere sotto
10 forma di capsula rigida o morbida, polvere, granulato, sospensione, liquido, spray, gel buccale o altre forme adatte per la somministrazione orale per via sublinguale, orale per assorbimento gastrointestinale o topica.

15 In una forma di realizzazione preferita, la composizione secondo l'invenzione è in forma di una polvere che comprende i singoli componenti del NADES, la sostanza biologicamente attiva a bassa solubilità e un eccipiente adatto per formulazioni
20 farmaceutiche/cosmetiche/nutraceutiche o alimentari, in modo che, una volta somministrata ad un soggetto per via orale, tale polvere a contatto con la saliva dia luogo al NADES solubilizzando la sostanza biologicamente attiva. Detta polvere può essere
25 contenuta in un contenitore impermeabile come un

sacchetto rivestito a prova di umidità, ad esempio con film termosaldato tipo "stick pack" comunemente utilizzato per polvere in ambito alimentare, cosmetico e farmaceutico. Opzionalmente, detta
5 polvere è contenuta in una capsula rigida o in un altro involucro adatto alla somministrazione, come una micro particella.

La composizione secondo la presente invenzione comprende almeno un eccipiente tra quelli comunemente
10 usato per la formulazione di sostanze biologicamente attive e note al tecnico del campo farmaceutico/nutraceutico/alimentare e/o cosmetico. Esempi non limitativi di tali eccipienti sono edulcoranti (sucralosio, aspartame, acesulfame,
15 saccarina sodica, *Stevia rebaudiana*), aminoacidi, chelanti, conservanti, agenti di carica, tensioattivi come promotori di assorbimento come polisorbati (20,60, 80 ecc), aromatizzanti e, in caso di capsule o polveri sublinguali, agenti di scorrimento o
20 glidanti come la silice colloidale.

Detti eccipienti possono essere presenti in quantità compresa tra 0,001 e 50% in peso sul peso totale della composizione.

In un altro aspetto, la presente invenzione comprende
25 una composizione come sopra descritta per uso nel

trattamento e/o nella prevenzione di un disturbo e o di una patologia un soggetto, in cui detto trattamento e/o prevenzione comprende la somministrazione della composizione al soggetto.

5 Esempi non limitativi di trattamento e prevenzione di specifiche patologie o disturbi con le composizioni in oggetto sono i disturbi cardiovascolari, in menopausa o nei disturbi collegati (con terapia coadiuvante fito-estrogenica), l'insufficienza
10 vascolare venosa (terapia coadiuvante), infiammazione, edema dei tessuti molli, terapia probiotica, trattamento ipno-inducente e sedativo, trattamento spermo-trofico (attività di sostegno alla spermatogenesi e alla vitalità degli spermatozoi).

15 Preferibilmente, cui detta somministrazione è per via sublinguale o topica o gastroenterica. La composizione secondo l'invenzione è particolarmente preferita per l'applicazione topica-mucosale di sostanze biologicamente attive.

20 Due metodi sono generalmente usati per la preparazione del NADES: evaporazione sottovuoto e mediante riscaldamento. Il metodo dell'evaporazione consiste nel dissolvere i componenti in acqua per poi allontanarla mediante evaporazione scaldando a 50°C
25 per mezzo di un evaporatore rotante. Il liquido

ottenuto è poi fatto asciugare con un agente essiccante (gel di silice) sino a raggiungimento di un peso costante. Il metodo del riscaldamento, invece prevede l'introduzione delle polveri e dell'eventuale
5 aliquota di acqua demineralizzata all'interno di un contenitore tarato, che viene chiuso. Il sistema viene posto a scaldare in bagno d'acqua calda fino a raggiungere una temperatura della miscela variabile tra 35 e 75°C. Il sistema verrà mantenuto in queste
10 condizioni finché non si sarà ottenuto un liquido trasparente o traslucido, senza alcun aggregato indisciolto.

Ad esempio, è possibile utilizzare L-carnitina come catione ammonico quaternario e xilitolo e/o sorbitolo
15 in qualità di donatori di protoni. Le sostanze sono state poste in un matraccio tarato, chiuso e posto in un bagno di acqua calda a 75°C. In assenza di acqua la miscela si umetta ma non liquefa. Con l'aggiunta di una quantità di acqua pari, ad esempio, al 5% p/p,
20 la miscela assume le caratteristiche di un fluido viscoso. Le prove sono state ripetute variando la percentuale in volume di acqua, in modo da ottenere un vantaggioso compromesso tra viscosità e capacità solvente.

25 I NADES preparati variando i rapporti percentuali di

acqua sono stati caratterizzati per la loro viscosità (Viscosimetro Brookfield, HAAKE VISCOTESTER 6 PLUS) e densità (Densitometro Mettler Toledo, Densito 30PX).

La seguente tabella riporta la densità e viscosità
5 dei NADES ottenuti con carnitina/xilitolo/acqua in funzione della quantità di acqua.

NADES carnitina/xilitolo/H ₂ O		
% H ₂ O	Viscosità (mPa)	densità
5	670770	n.r.
10	43840	n.r.
15	20202	1,389
20	1301	1.218
25	376	1,198

La sostanza di interesse sondata per verificare l'efficacia solvente dei NADES preparati è il t-
10 resveratrolo.

Il significato delle prove è semplicemente quello di verificare la possibilità di dissolvere una percentuale di resveratrolo rilevante dal punto di vista nutraceutico. Per tale motivo, si è deciso di
15 testare la solubilità di una prefissata quantità di resveratrolo (pari al 5 %) in aliquote di NADES differenti tra loro per contenuto percentuale di acqua rispettivamente contenenti Nades alle seguenti concentrazioni:10-15-20-30 e 35%).

20 Il test è stato condotto aggiungendo a 28,5 g di

NADES e 1,5 g di resveratrolo 99% di purezza da *Polygonum cuspidatum* in vasetti chiusi con tappo, a 50°C per 2 ore.

Nella prova di solubilizzazione del resveratrolo, il
5 NADES risulta estremamente trasparente, segno della totale dissoluzione del metabolita nel solvente. La leggera opacità dei vasetti al 10 e 15% è dovuta solo alla maggiore presenza di aria intrappolata a causa della maggiore viscosità.

10 Tra le altre sostanze utilizzate per testare l'efficacia solvente vi sono la rutina e la quercitina. Per il test sono stati utilizzati NADES carnitina/xilitolo/acqua, differenti per il contenuto di acqua (15% e 20%). Sia la quercitina sia la rutina
15 sono state aggiunte all'1% in peso/peso di NADES.

Rutina ha dimostrato un'ottima solubilità nel NADES al 15% al 20% di acqua. Quercitina (aglicone della rutina), invece, ha mostrato un'ottima solubilità in soluzione di NADES con 15% di acqua, mentre con
20 l'aumentare della quantità di acqua la sua solubilità diminuisce sensibilmente).

Dopo 4 giorni dalla solubilizzazione, si è notata la precipitazione di quercitina da NADES contenente il 20% di acqua.

25 Le seguenti forme di realizzazione della presente

invenzione sono riportate a titolo illustrativo e non limitativo.

PROVA 1 NADES CARN-SORB-ACQUA

	MATERIA PRIMA	r/MOLI	Grammi
5	L-CARNITINA BASE	0,25	40,0
	SORBITOLO	0,10	18,2
	ACQUA	0,30	5,40

METODO

- Scaldare in matraccio chiuso da 250 ml posto in
 10 bagnomaria d'acqua calda, il SORBITOLO e la
 CARNITINA, senza agitazione. Pesare il sistema
 matraccio-sorbitolo-carnitina prima e prendere nota
 del peso prima di iniziare il riscaldamento della
 miscela. Verificare la temperatura della miscela di
 15 tanto in tanto estraendo il matraccio dal bagno e
 verificare la graduale fusione della miscela fino ad
 ottenere una pasta viscosa e traslucida ($T=65-70^{\circ}\text{C}$).
 Lasciare la miscela in tali condizioni per almeno 2
 ore. Verificare il peso del sistema.
- 20 Unire alla miscela l'acqua, prendere nota del nuovo
 peso e lasciare in bagnomaria a $65-70^{\circ}\text{C}$ per altri 30
 minuti con matraccio tappato. Alla fine verificare la
 tenuta di peso del sistema.

PROVA 2 NADES CARN-SORB-ACQUA

25	MATERIA PRIMA	r/MOLI	Grammi
----	---------------	--------	--------

L-CARNITINA BASE	2,50	40,0
SORBITOLO	1,00	18,2
ACQUA	3,00	7,00

METODO

5 Scaldare in matraccio chiuso da 250 ml posto in
 bagnomaria d'acqua calda, il sorbitolo, la carnitina
 e l'acqua senza agitazione. Pesare il sistema
 matraccio-sorbitolo-carnitina prima e prendere nota
 del peso prima di iniziare il riscaldamento della
 10 miscela. Verificare la temperatura della miscela di
 tanto in tanto estraendo il matraccio dal bagno e
 verificare la graduale fusione della miscela fino ad
 ottenere una pasta viscosa e traslucida ($T=65-70^{\circ}\text{C}$).
 Lasciare la miscela in tali condizioni per almeno 2
 15 ore. Verificare il peso del sistema.

Alla fine verificare la tenuta di peso del sistema.

PROVA 3 NADES CARN*HCl-SORB-ACQUA

MATERIA PRIMA	MOLI	Grammi
L-CARNITINA HCl	0,507	100,0
20 (MW=197)		
SORBITOLO	0,203	37,00
(MW=182)		
ACQUA	0,609	11,00
(MW=18)		
25 METODO		

- Scaldare in matraccio chiuso da 250 ml posto in bagnomaria d'acqua calda, il sorbitolo, la carnitina HCl e l'acqua senza agitazione. Pesare il sistema matraccio-sorbitolo-carnitina prima e prendere nota
- 5 del peso prima di iniziare il riscaldamento della miscela. Verificare la temperatura della miscela di tanto in tanto estraendo il matraccio dal bagno e verificare la graduale fusione della miscela fino ad ottenere una pasta viscosa e traslucida ($T=65-70^{\circ}\text{C}$).
- 10 Lasciare la miscela in tali condizioni per almeno 2 ore. Verificare il peso del sistema.
- Alla fine verificare la tenuta di peso del sistema.
- Disperdere nel NADES appena ottenuto, ancora caldo, una quantità di ZnO pari al 3% p/p.
- 15 Agitare fino a completa dissoluzione. Raffreddare

PROVA 4 NADES CARN*HCl-XILIT-ACQUA

	MATERIA PRIMA	MOLI	Grammi
	L-CARNITINA HCl	0,507	100,0
	(MW=197)		
20	XILITOLO	0,253	38,53
	(MW=182)		
	ACQUA	0,609	13,69
	(MW=18)		

METODO

- 25 Scaldare in matraccio chiuso da 250 ml posto in

bagnomaria d'acqua calda, xilitolo, la carnitina HCl
 e l'acqua senza agitazione. Pesare il sistema
 matraccio-sorbitolo-carnitina prima e prendere nota
 del peso prima di iniziare il riscaldamento della
 5 miscela. Verificare la temperatura della miscela di
 tanto in tanto estraendo il matraccio dal bagno e
 verificare la graduale fusione della miscela fino ad
 ottenere una pasta viscosa e traslucida ($T=65-70^{\circ}\text{C}$).
 Lasciare la miscela in tali condizioni per almeno 2
 10 ore. Verificare il peso del sistema.
 Alla fine verificare la tenuta di peso del sistema.
 Disperdere nel NADES appena ottenuto, ancora caldo,
 una quantità di ZnO pari al 3% p/p.
 Agitare fino a completa dissoluzione. Raffreddare

15

PROVA 5 NADES CARN*HCl-FRUTTOSIO-ACQUA

BASE NADES

MATERIA PRIMA	MOLI	Grammi
L-CARNITINA HCl	0,300	39,4
20 (MW=196,65)		
FRUTTOSIO	0,200	36,0
(MW=180)		
ACQUA	1,37	24,6
(MW=18)		
25 METODO		

Scaldare in matraccio chiuso da 250 ml posto in bagnomaria d'acqua calda, il fruttosio, la carnitina HCl e l'acqua senza agitazione. Pesare il sistema matraccio-sorbitolo-carnitina prima e prendere nota
5 del peso prima di iniziare il riscaldamento della miscela. Verificare la temperatura della miscela di tanto in tanto estraendo il matraccio dal bagno e verificare la graduale fusione della miscela fino ad ottenere una pasta viscosa e traslucida ($T=65-70^{\circ}\text{C}$).
10 Lasciare la miscela in tali condizioni per almeno 2 ore. Verificare il peso del sistema.

SOLUBILIZZAZIONE ZnO

Si pesano 97,0 gr di NADES in becher e si aggiungono 600 mg di ZnO (pari a 12,5 mg ogni 2,5 gr di NADES).
15 Si scioglie lo ZnO sotto agitazione, se necessario scaldando a 50°C .

Una volta ottenuto un sistema limpido (completa dissoluzione di ZnO), si aggiungono, opzionalmente, almeno un aromatizzante ed un dolcificante.

20 SOLUBILIZZAZIONE t-RESVERATROLO

Si pesano 97,0 g di NADES ottenuto dalle prove da 1 a 5 in becher e si aggiungono 3 g di t-Resveratrolo (pari a 30 mg ogni 1,0 gr di NADES).
Si scioglie il t-Resveratrolo sotto agitazione, se
25 necessario scaldando a 50°C .

Una volta ottenuto un sistema limpido (completa dissoluzione di resveratrolo), si aggiungono, opzionalmente, almeno un aromatizzante ed un dolcificante.

RIVENDICAZIONI

1. Una composizione comprendente un solvente a basso punto eutettico naturale (NADES), una sostanza biologicamente attiva a bassa solubilità in mezzi
5 acquosi ed almeno un eccipiente adatto per uso nelle formulazioni farmaceutiche, cosmetiche o alimentari, detto NADES comprende una miscela di sostanze appartenenti ad almeno due delle seguenti classi: zuccheri, poliolli, aminoacidi, acidi carbossilici.
- 10 2. La composizione secondo la rivendicazione 1 in cui nel NADES l'acido carbossilico è scelto tra carnitina base o un suo sale, N,N,N-trimetilglicina (betaina) o un suo sale, il poliollo è scelto tra sorbitolo, xilitolo, lo zucchero è fruttosio o glucosio.
- 15 3. La composizione secondo la rivendicazione 2 in cui il NADES comprende una tra le seguenti coppie di sostanze: carnitina base e sorbitolo, carnitina cloridrato e sorbitolo o carnitina base o cloridrato e xilitolo, carnitina cloridrato e fruttosio.
- 20 4. La composizione secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui detta sostanza biologicamente attiva è uno tra un derivato aminoacidico, come la melatonina, un ossido metallico, come zinco ossido o magnesio ossido, un probiotico, un enzima, un
25 principio naturale di origine vegetale come un

polifenolo, un flavonoide, un glicoside flavonoide, un glucoside, un terpene steroideo, una saponina steroidea un alcaloide come la berberina cloridrato o loro miscele.

- 5 5. La composizione secondo la rivendicazione 5 in cui la sostanza biologicamente attiva è una tra t-resveratrolo, quercitina, rutina, α o β galattosidasi, bromelina, superossidodismutasi, lisozima, melatonina, un probiotico o loro miscele.
- 10 6. La composizione secondo una delle rivendicazioni precedenti sotto forma di capsula rigida o morbida, polvere, granulato, sospensione, liquido, spray, gel buccale o altre forme adatte per la somministrazione orale per via sublinguale, gastroenterica o topica.
- 15 7. La composizione secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui il contenuto di acqua è pari a 0 o compreso tra 0 e 35% in peso/peso del NADES.
8. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7 in cui il contenuto di acqua
- 20 è compreso tra 0,5 e 25% in peso/peso del NADES.
9. Composizione secondo una delle rivendicazioni precedenti per uso nel trattamento e/o nella prevenzione di un disturbo e/o di una patologia un soggetto, in cui detto trattamento e/o prevenzione
- 25 comprende la somministrazione della composizione al

soggetto.

10. Composizione per uso secondo la rivendicazione 9 in cui detta somministrazione è per via sublinguale, topica o orale per assorbimento gastrointestinale.