

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902102642A1

Publication Date

20140520

Applicant

ROSSI MICHELE

Title

COMPOSIZIONI DI ALGINATO DI MAGNESIO E DERIVATI COME ADIUVANTI
NEL TRATTAMENTO DEL REFLUSSO GASTRICO

9328 M Descrizione della domanda divisionale relativa alla domanda di brevetto per
MAB/mc invenzione industriale n. MI2011A000267 depositata il 22 febbraio 2011
 avente per titolo:

**“COMPOSIZIONI DI ALGINATO DI MAGNESIO E DERIVATI COME
ADIUVANTI NEL TRATTAMENTO DEL REFLUSSO GASTRICO”**

a nome : 1. **RIZZINI CRISTINA (23,5%)**; 2. **PALLADINI
 FRANCESCO (29,5%)**; 3. **ROSSI ALESSANDRO (23,5%)**;
 4. ROSSI MICHELE (23,5%)

residenti in: 1. Milano; 2. Ricengo (Cremona); 3. Milano; 4. Peschiera
 Borromeo (Milano)

* * *

Riassunto dell'invenzione

La presente invenzione ha per oggetto composizioni contro il reflusso gastrico e l'iperacidità gastrica, che possono essere formulate come sciroppo liquido o in forme solide, contenenti alginato di magnesio che viene preparato *in situ* a partire da acido alginico e da un ossido o idrossido di magnesio. L'attività di questo componente principale, l'alginato di magnesio, risulta accresciuta da un effetto sinergico esercitato da una miscela selezionata di estratti di piante officinali. Le composizioni dell'invenzione sono utili per il trattamento del reflusso gastrico e delle relative patologie, come l'esofagite, l'acidità di stomaco, il rigurgito, le disfonie e le flogosi.

Un altro scopo della presente invenzione è la preparazione di una composizione contro il reflusso gastrico formulata secondo forme innovative, poco comuni nei prodotti farmaceutici, ma comuni nel campo dell'alimentazione e degli integratori dietetici, come caramelle, confetti,

biscotti, snack, alimenti a base di cioccolato e altro. Questo tipo di formulazioni associa il medicamento all'alimentazione abituale, fornendo così una modalità di somministrazione del medicamento più facile e attraente rispetto alle formulazioni farmaceutiche tradizionali, particolarmente adatta a soddisfare le esigenze dei bambini.

La presente invenzione prospetta quindi un nuovo approccio strategico per la prevenzione delle condizioni dello stomaco che portano a esofagite e disturbi analoghi, focalizzato sulla possibilità di utilizzare una nuova classe di alimenti e integratori dietetici protetti con alginato. In questo contesto "protezione con alginato" significa una strategia per prevenire e lenire i disturbi gastro-esofagei.

Pertanto, secondo la presente invenzione, l'alginato di magnesio può essere somministrato in combinazione con differenti alimenti che costituiscono un rischio per l'ambiente gastrico allo scopo di prevenire il reflusso gastrico e l'iperacidità intrinseche in tali alimenti, che favoriscono questo tipo di sintomi.

Sfondo dell'invenzione

È scientificamente documentato che gli alginati di metalli alcalini e alcalino-terrosi, in presenza di acidità gastrica, subiscono processi idrolitici che producono acido alginico insolubile, che si attacca all'epitelio dell'esofago e del tessuto gastrico. Sebbene l'acido alginico sia ben noto, il suo uso diretto in medicinali per il trattamento del reflusso gastroesofageo è precluso dalla sua insolubilità in mezzi acquosi.

Di conseguenza, il trattamento del reflusso esofageo comprende attualmente l'uso degli alginati, in particolare di alginati di metalli alcalini e alcalino-terrosi, più particolarmente alginato di sodio e alginato di magnesio, che sono solubili in soluzione acquosa per le applicazioni fisiologiche.

Secondo i dati di letteratura, l'alginato di magnesio rappresenta un derivato di alginato preferito, in considerazione dell'intrinseca proprietà tamponante, della necessità di evitare l'uso di metalli alcalini indesiderati, come il sodio e il potassio, e dell'insolubilità dell'alginato di calcio. Inoltre l'alginato di magnesio è un composto commestibile.

Tuttavia, l'alginato di magnesio risulta in particolare scarsamente disponibile e costoso (vedi per esempio l'articolo di rassegna: "Alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux" di K. G. Mandel, B. P. Daggy, D. A. Brodie and H. I. Jacoby pubblicato in *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2000, **14**, 669 e relativi brevetti: EP 161443; EP 1468677).

Una procedura generale per trasformare l'acido alginico in alginato di magnesio è basata sul concetto convenzionale di reazione acido-base tra acido alginico e un composto di magnesio basico, come l'ossido o l'idrossido. Tuttavia, nella pratica, la natura polimerica dell'acido alginico e degli alginati rende il processo laborioso, poiché l'alginato di magnesio solubile produce una dispersione colloidale viscosa in soluzione acquosa, rendendo difficile la miscelazione meccanica, e impedendo in tal modo il completamento della reazione. Più in particolare, la disidratazione della soluzione finale per produrre alginato di magnesio solido è estremamente difficile, poiché il prodotto è appiccicoso e assume una consistenza indesiderata simile alla plastica.

Descrizione dell'invenzione

L'invenzione fornisce composizioni comprendenti alginato di magnesio in combinazione con estratti di piante officinali, edulcoranti ed altri eccipienti, adatte per la somministrazione orale come agenti antiacidi.

In particolare, l'invenzione fornisce un procedimento per la

preparazione di formulazioni liquide comprendenti alginato di magnesio e altri ingredienti attivi, in cui viene preparata una prima fase facendo reagire acido alginico e un composto basico di magnesio in acqua, e a detta prima fase viene aggiunta una seconda fase comprendente gli altri ingredienti, edulcoranti e altri eccipienti.

Secondo un'ulteriore forma di realizzazione, l'alginato di magnesio solido viene preparato secondo l'invenzione in forma pura mediante un procedimento comprendente la reazione tra acido alginico in forma polverulenta e un composto basico di magnesio in polvere scelto tra ossido, idrossido, carbonato o idrossicarbonato di magnesio, le polveri essendo disperse in una miscela di acqua e di un liquido organico solubile in acqua in un rapporto ponderale tra i reagenti solidi e i liquidi tale da dare una sospensione densa (slurry) dalla quale viene recuperato l'alginato di magnesio dopo compressione, evaporazione del solvente ed essiccazione.

L'acido alginico viene fatto reagire preferibilmente con ossido di magnesio.

Esempi di liquidi organici idrosolubili adatti comprendono alcoli, glicoli e chetoni, preferibilmente etanolo, isopropanolo, propilenglicol e acetone, più preferibilmente acetone.

Il rapporto ponderale tra ossido, idrossido, carbonato o idrossicarbonato di magnesio (espresso come ossido di magnesio)/acido alginico/acqua/acetone può variare tra 1/9/2/10 e 1/11/10/30.

Le temperature di reazione saranno generalmente tra 20 e 80°C e il tempo di reazione varierà tra 0,5 e 6 ore.

Per la preparazione di dispositivi in forma liquida, la reazione tra acido

alginico e ossido di magnesio, o altri composti di magnesio adatti come idrossido di magnesio, carbonato di magnesio, idrossicarbonato di magnesio e altri, per dare l'alginato di magnesio può essere effettuata convenientemente in mezzi acquosi, senza separare l'alginato di magnesio. Per ottimizzare la reazione si utilizza un miscelatore a turbina che assicura una elevata velocità di reazione dei reagenti nonostante la loro insolubilità in acqua. La reazione è conclusa entro alcune ore a temperatura ambiente, producendo un liquido sciropposo che ha una viscosità correlata alla percentuale di alginato.

È preferibile reagire ossido di magnesio con acido alginico a una temperatura superiore alla temperatura ambiente, tra 40 e 80°C, in particolare, operando a 50°C, la reazione può essere effettuata in meno di 30 minuti.

La reazione può essere seguita tramite monitoraggio dell'acidità della dispersione acquosa: partendo da un basso valore di pH, circa 3-4, il pH muove verso la neutralità e poi si stabilizza a valori basici attorno a 8-9, a seconda del rapporto acido alginico/ossido di magnesio, quando la reazione è completa.

I reagenti, ossido di magnesio o altri precursori, e acido alginico, sono fatti reagire secondo un rapporto ottimizzato vicino al valore stechiometrico di una mole di ione magnesio ogni 2 moli di gruppi carbossilici acidi presenti nell'acido alginico. In particolare, un campione di acido alginico caratterizzato da un valore di acidità di 278 è fatto reagire con ossido di magnesio secondo un rapporto ponderale acido alginico: ossido di magnesio compreso tra 9.5 e 10.5, in particolare 10.0. In questo ambito, il valore di acidità è espresso come milligrammi di KOH necessari per la titolazione di 1 g di acido alginico.

Dopo miscelazione con il tipo e la quantità di ingredienti secondari desiderati, l'alginato di magnesio solido o in soluzione acquosa può essere

formulato in molte formulazioni diverse.

In particolare, si è trovato che una combinazione di magnesio alginato con estratti di piante medicinali è vantaggiosa in termini di caratteristiche di appetibilità e di efficacia, grazie alle interazioni sinergiche tra gli ingredienti. Gli estratti vegetali secondo l'invenzione comprendono *Anisum stellatum*, *Foeniculum vulgare*, *Chamomilla recutita*, *Tilia platyphyllos* e estratti di *Lavandula angustifolia*.

Le proprietà di tali estratti sono riassunte nella tabella seguente.

INGREDIENTI	PROPRIETÀ
ESTRATTO DI <i>FOENICULUM VULGARE</i>	Agisce sul sistema digerente grazie alla sua capacità di liberare il gas dal tratto intestinale - allevia le coliche - eccellente rimedio per lo stomaco e l'intestino per alleviare flatulenza e coliche e stimolare la digestione. Agisce sul fegato e sui sistemi di detossificazione grazie alla sua capacità di tonificare, rinforzare, detossificare e curare il fegato
ESTRATTO DI <i>CAMOMILLA RECUTITA</i>	Trattamento sintomatico di disturbi gastrointestinali come spasmi lievi, tensione epigastrica, flatulenza, eruttazione
ESTRATTO DI <i>ANISUM STELLATUM</i>	Dispepsia, indigestione, rigonfiamento, flatulenza, fermentazione intestinale, colica intestinale, gastralgia, spasmi. La sua azione è esaltata dal finocchio
ESTRATTO DI <i>LAVANDULA ANGUSTIFOLIA</i>	Anti spastico sulla muscolatura liscia del tratto digerente
ESTRATTO DI <i>TILIA PLATYPHYLLOS</i>	Distonia neurovegetativa, regolazione della funzione del tratto digerente

Il sucralosio è un edulcorante sintetico che viene preferito in considerazione del suo forte potere edulcorante associato a un contributo calorico estremamente basso. Il sucralosio è non-igroscopico e svolge un ruolo cruciale: ha un elevato potere edulcorante anche quando usato in quantità molto ridotte, essendo è approssimativamente 600 volte più dolce del saccarosio (il normale zucchero da tavola), 2 volte più dolce della saccarina e 3,3 volte più dolce dell'aspartame, e può mascherare completamente il gusto sgradevole dell'alginato. Esso viene usato in quanto edulcorante non calorico, non cariogenico e sicuro per il consumo da parte dei diabetici.

Le formulazioni possono essere in forma liquida, solida o semi-solida, preferibilmente in forma solida o semi-solida. Esempi di tali forme comprendono pasticche, barrette nutritive, gelatina o caramelle gommose, praline, alimenti a base di cioccolato.

La quantità di alginato di magnesio nelle formulazioni può variare da 0,5 a 60%.

È stato trovato particolarmente vantaggioso preparare le formulazioni in forma liquida mediante un procedimento che comprende:

- a) reagire acido alginico con ossido di magnesio in acqua per produrre una prima fase acquosa;
- b) sciogliere sucralosio, stabilizzanti ed eventualmente estratti di piante officinali in acqua;
- c) combinare la fase a) e la fase b).

Preferibilmente, nello stadio b) vengono utilizzati estratti di *Anisum stellatum*, *Foeniculum vulgare*, *Chamomilla recutita*, *Tilia platyphyllos* e *Lavandula angustifolia*.

Le formulazioni dell'invenzione sono caratterizzate dalle seguenti caratteristiche:

- mascheramento completo dell'aroma dell'alginato;
- assenza di retrogusto;
- possibilità di utilizzazione in alimenti preparati come formulazioni liquide, solide o semi-solide;
- solubilità in acqua;
- attività sinergica tra piante medicinali e alginato di magnesio: l'attività risulta accresciuta con una notevole funzione calmante in caso di ipersecrezione;
- possibilità di presentazione come formulazioni standard (preparazione semi-solida in fiale e/o bustine) o come barrette nutrizionali, caramelle, alimenti a base di cioccolato.

Questa caratteristica assicura un'elevata compliance da parte dell'utilizzatore, ma consente anche di assumere alimenti, come il cioccolato, che risultano abitualmente controindicati in presenza di disturbi del tratto digerente, in quanto l'attività della preparazione gastroprotettrice garantisce una appropriata copertura.

L'invenzione è illustrata in maggior dettaglio negli esempi seguenti.

Esempio 1

Preparazione di uno sciroppo liquido

Acido alginico viene fatto reagire con ossido di magnesio ("polveri pesanti" o "leggere" a seconda della densità apparente più bassa e più elevata dell'ossido di magnesio). Sebbene meno efficaci, possono essere usati altri composti di magnesio come reagenti, in particolare idrossido di magnesio,

carbonato di magnesio e idrossicarbonato di magnesio.

Una tipica composizione di reagenti è:

Acido alginico	12,50 g
Ossido di Magnesio	1,25 g
Acqua	310,50 g

Questa sospensione viene miscelata in un'apparecchiatura di vetro a 50°C con un miscelatore turbo per circa 20-30 minuti, fino a formazione di una soluzione limpida e ottenimento di pH stabile attorno a 9, ottenendo la fase (a).

Una seconda soluzione, fase (b) viene preparata miscelando estratti di piante officinali, un edulcorante, e stabilizzanti secondo la seguente composizione:

Estratto di <i>Anisum stellatum</i>	3,75 g
Estratto di <i>Foeniculum vulgare</i>	3,75 g
Estratto di <i>Chamomilla recutita</i>	3,75 g
Estratto di <i>Tilia platyphyllos</i>	2,50 g
Estratto di <i>Lavandula angustifolia</i>	2,50 g
Acqua	158,50 g
Sucralosio	0,75 g
Sorbato di Potassio	0,50 g
Benzoato di Sodio	0,50 g

La fase (a) e la fase (b) vengono poi miscelate per produrre lo sciroppo finale.

Esempio 2

a) Preparazione di alginato di magnesio solido

Una miscela di polveri e liquidi viene preparata in un mulino di acciaio

inossidabile secondo le proporzioni seguenti:

Acido alginico	3,00 g
Ossido di magnesio	0,30
Acqua	1,50 g
Acetone	4,50 g

La miscela bagnata viene macinata a 50°C per circa 4 ore, fino a ottenere un impasto giallo avente un pH basico superiore a 8. Il prodotto bagnato viene pressato in un dispositivo di filtrazione per eliminare parte dei liquidi, lavato nel filtro con una piccola quantità di acetone (circa 5 g) e infine essiccato in stufa a 70°C per circa 1 ora, ottenendo una polvere giallina. Se necessario, il prodotto viene micronizzato in particelle aventi diametro inferiore a 200 micron mediante un micronizzatore.

b) Caratterizzazione dell'alginato di magnesio

La polvere di alginato di magnesio ottenuta in 2 a) ha la seguente analisi elementare:

C = 27,87%; H = 5,35%; Mg = 4,49% in accordo con l'analisi

C = 28,78%; H = 5,60%; Mg = 4,86% calcolato per dialginato di magnesio eptaidrato avente formula $Mg (C_5H_7O_4CCO)_2 \cdot 7 H_2O$.

La soluzione acquosa al 5% dell'alginato di magnesio precedentemente preparato produce uno sforzo del 75%, corrispondente a una viscosità di 12500 cPs (o 12500 mPas•s) a 25°C, utilizzando una strumentazione Brookfield mod. DV-E, dotata di un dispositivo RV4, a 2 RPM.

Esempio 3

3.1. Barrette con cioccolato a latte

Secondo procedure convenzionali, cioccolato (88 g) e alginato di

magnesio in polvere descritto in esempio 2 (6 g) sono miscelati e portati a 29-30°C. Il prodotto plastico viene poi miscelato con fiocchi di riso (6%) e la preparazione risultante viene stampata in un dispositivo appropriato.

3.2. Palline con cioccolato al latte

Come in 3.1, cioccolato (92 g) e alginato di sodio in polvere (8 g) vengono miscelati e il prodotto è temprato a 29-30°C. La miscela plastica viene poi stampata in gusci di forma di emisferica, che vengono riuniti a due a due per formare praline sferiche.

3.3. Palline di cioccolato al latte ripiene di crema

Come in 3.2, cioccolato (92 g) e alginato di magnesio in polvere (8 g) sono miscelati, temprati e stampati in gusci di forma di emisferica. La miscela calda viene rovesciata cautamente per svuotare una parte del prodotto, ottenendo così un guscio emisferico cavo. Separatamente, in un altro contenitore, vengono miscelati crema (92 g) e alginato di magnesio in polvere (8 g) e il liquido fuso viene usato per riempire i gusci emisferici, che vengono poi riuniti a due a due ottenendo le praline finali.

3.4. Caramelle gommose senza zucchero

Secondo procedure convenzionali, uno sciroppo di maltitolo (85 g) contenente aromi, gomma arabica, coloranti, acesulfame K e sodio citrato viene preparato e miscelato con alginato di magnesio in polvere (15 g).

La miscela viene decantata per 24 ore, e poi versata in uno stampo a circa 60°C per produrre la forma desiderata.

3.5. Gelatina senza zucchero

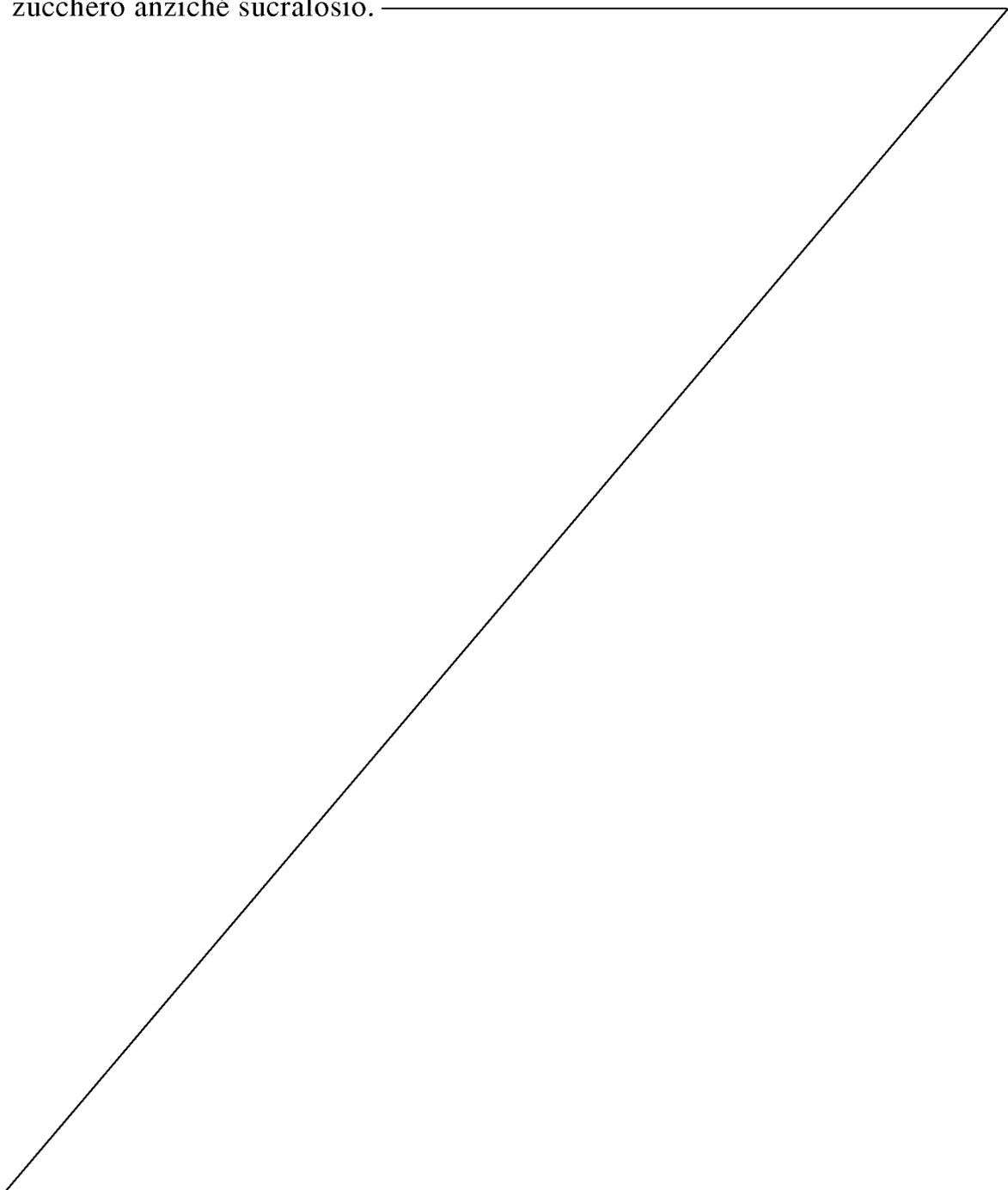
Secondo procedure convenzionali, una miscela di peptina, acqua, sodio citrato, maltitolo, acesulfame K, aromatizzanti e coloranti (95 g) viene

scaldata a 106°C. Viene poi aggiunto alginato di magnesio in polvere (5 g) e la miscela risultante è versata in uno stampo a 90°C.

Dopo separazione dallo stampo, la gelatina risultante viene ricoperta di polvere di maltitolo.

3.6. Gelatina con zucchero

Come in esempio 3.5, tranne che nello stadio finale viene usato zucchero anziché sucralosio.



RIVENDICAZIONI

1. Composizioni comprendenti come ingredienti attivi alginato di magnesio, estratto di *Anisum stellatum*, estratto di *Foeniculum vulgare*, estratto di *Chamomilla recutita*, estratto di *Tilia platyphyllos*, estratto di *Lavandula angustifolia*, in combinazione con edulcoranti ed altri eccipienti.
2. Composizioni secondo la rivendicazione 1 in forma liquida, solida o semisolida.
3. Composizioni secondo la rivendicazione 2 in forma liquida.
4. Composizioni secondo la rivendicazione 2 in forma solida o semisolida.
5. Composizioni secondo la rivendicazione 4 sotto forma di pasticche, barrette nutritive, gelatina o caramelle gombose, praline, alimenti a base di cioccolato.
6. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5 in cui l'edulcorante è il sucralosio.
7. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6 in cui gli eccipienti comprendono stabilizzanti.
8. Composizioni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7 comprendenti una quantità di alginato di magnesio da 0,5 a 60%.
9. Procedimento per la preparazione delle composizioni liquide della rivendicazione 3, che comprende:
 - a) reagire acido alginico con ossido di magnesio in acqua per produrre una prima fase acquosa;
 - b) sciogliere sucralosio, stabilizzanti ed eventualmente estratti di piante officinali in acqua;
 - c) combinare la fase a) e la fase b).

CLAIMS

1. Compositions comprising as active ingredients magnesium alginate, *Anisum stellatum* extract, *Foeniculum vulgare* extract, *Chamomilla recutita* extract, *Tilia platyphyllos* extract, *Lavandula angustifolia* extract, in combination with a sweetener and excipients.
2. Compositions according to claim 1 in liquid, solid or semi-solid form.
3. Compositions according to claim 2 in liquid form.
4. Compositions according to claim 2 in solid or semisolid form.
5. Compositions according to claim 4 in the form of lozenges, nutritional bars, gelatin or gummy candies, pralines, chocolate foods.
6. Compositions according to any one of claims 1-5 wherein the sweetener is sucralose.
7. Compositions according to any one of claims 1-6 wherein the excipients include stabilizers.
8. Compositions according to any one of claims 1-7 comprising an amount of magnesium alginate from 0.5 to 60%.
9. A process for the preparation of the liquid compositions of claim 3, which comprises:
 - a) reacting alginic acid with magnesium oxide in water to give a first aqueous phase;
 - b) dissolving sucralose, stabilizers and optionally extracts of medicinal plants in water;
 - c) combining phase a) and phase b).