



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

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102015000081410
Data Deposito	09/12/2015
Data Pubblicazione	09/06/2017

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	9	48

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	197

Titolo

CAPSULE DI GELATINA MOLLE A RILASCIO pH INDIPENDENTE

10818M    Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc    **“CAPSULE DI GELATINA MOLLE A RILASCIO pH INDIPENDENTE”**

a nome    :    **ALTERGON SA**

con sede in:    Lugano (Svizzera)

\* \* \*

La presente invenzione si riferisce ad una nuova formulazione per capsule di gelatina molle che permette di modulare il rilascio in modo indipendente dal pH di principi attivi sia poco solubili sia solubili in acqua o di loro complessi atti a aumentare la solubilità di principi attivi scarsamente solubili o insolubili in acqua.

#### **Stato dell'arte**

La forma farmaceutica in capsula di gelatina molle viene utilizzata per la somministrazione, principalmente orale, di principi attivi non cristallini e poco solubili in acqua. Ad esempio, sono presenti sul mercato preparazioni di progesterone e di complessi vitaminici in forma di capsule di gelatina molle.

Le capsule di gelatina molli sono costituite da un involucro contenente gelatina plasticizzata che racchiude un materiale di riempimento costituito solitamente da: un principio attivo lipofilo liquido o semi-liquido, una soluzione di un principio attivo lipofilo o un prodotto pastoso aventi caratteristiche tali da non dissolvere l'involucro.

E' noto da EP1315479 che capsule dure contenenti nella shell gelatina con potere gelificante, pectina, gellan gum e calcio cloruro non rilasciano a pH acidi (ad esempio a pH 1.2) mentre a pH prossimo alla neutralità (ad esempio pH 6.8) rendono disponibile in pochi minuti tutto il contenuto della capsula. EP1315479, pertanto, descrive capsule gastroprotette e non insegna che

l'associazione di gelatina con potere gelificante, pectina, gellan gum e calcio cloruro può invece portare a un rilascio prolungato e modulabile indipendente dal pH.

### **Descrizione dell'invenzione**

E' stato ora sorprendentemente trovato che, contrariamente agli insegnamenti derivabili dallo stato della tecnica, è possibile ottenere, secondo un primo aspetto dell'invenzione, nuove formulazioni in capsule molli che permettono di modulare e prolungare il rilascio di principi attivi disperdendo una soluzione o sospensione del farmaco in un fill idrofilo composto da gelatina con potere gelificante, gelatina idrolizzata, glicerolo, acqua, pectina e gellan gum. Il fill così formulato è racchiuso da una shell di gelatina, glicerolo anidro, acqua ed eventualmente calcio cloruro.

L'invenzione ha pertanto per oggetto formulazioni farmaceutiche in capsule di gelatina molle comprendenti una shell di gelatina, un plastificante quale glicerolo anidro o altri polioli, acqua ed eventualmente un sale di calcio, detta shell contenente un farmaco disperso o solubilizzato in una fill idrofila comprendente gelatina con potere gelificante, gelatina idrolizzata, glicerolo, acqua, pectina e gellan gum.

Le formulazioni dell'invenzione sono vantaggiosamente adatte sia per principi attivi poco solubili in acqua sia per principi attivi solubili in acqua oppure per principi attivi scarsamente o per nulla solubili, complessati al fine di aumentarne la solubilità. Il farmaco può essere ad esempio in forma complessata con ciclodestrina.

Esempi di principi attivi utilizzabili secondo l'invenzione comprendono: antiinfiammatori non steroidei, ormoni tiroidei (levotiroxina, liotironina),

statine, broncodilatatori, anti-istaminici, steroidi e loro derivati, analgesici narcotici, antibatterici/antivirali, vitamine, olii di varia natura (olio di pesce, di crostacei, olii vegetali e olii essenziali), glicosamminoglicani, antimicotici, inibitori di pompa protonica, ormoni della fertilità (FSH, HCG, HMG, LH), corticosteroidi, farmaci per la disfunzione erettile e anticoagulanti.

Esempi di farmaci solubili utilizzabili secondo l'invenzione, comprendono metformina cloridrato, propranololo cloridrato, ranitidina cloridrato, diltiazem cloridrato mentre esempi, non limitativi, di farmaci mediamente idrosolubili (da 1 a 100 mg/ml), utilizzabili secondo l'invenzione, comprendono paracetamolo, paroxetina, duloxetina, tamsulosin, atomoxetina, fluoxetina e loro sali.

Le formulazioni dell'invenzione sono comunque adatte a un qualsiasi composto somministrabile per via orale.

Il farmaco può essere introdotto nel fill come tale o in soluzione o sospensione di etanolo.

Per "gelatina con potere gelificante" si intende una gelatina avente da 60 a 360 Bloom, preferibilmente da 60 a 120 Bloom.

Per "gelatina idrolizzata" si intende una gelatina sottoposta a digestione enzimatica. La gelatina idrolizzata è disponibile in commercio da varie fonti ed è ricca in glicina, prolina, idrossiprolina, lisina e idrossilisina.

La gomma gellano o "gellan gum" è un polimero non ramificato di origine batterica formato dalla ripetizione del tetrasaccaride glucosio-ramnosio-glucosio-acido glucuronico. E' utilizzata come additivo alimentare, cosmetico e farmaceutico come emulsionante, ispessente e stabilizzante ed è disponibile da diverse fonti commerciali.

La pectina è un eteropolisaccaride comprendente unità di acido galatturonico unite da legami  $\alpha(1-4)$  i cui gruppi carbossilici sono in parte in forma di esteri metilici. Il grado di esterificazione della pectina è definito come la percentuale di gruppi esterificati, rapportata ai gruppi carbossilici totali.

L'involucro o shell della capsula contiene preferibilmente dal 20 al 45% di gelatina avente un Bloom compreso fra 110 e 300, plasticizzante dal 15 al 30%, acqua da 30 al 40% ed eventualmente un sale di calcio, preferibilmente cloruro di calcio, da 0,5 al 5%, preferibilmente dall'1 al 2%.

Preferibilmente detto plasticizzante può essere selezionato tra alcoli polioidrossidici, preferibilmente selezionati fra glicerolo, sorbitolo, sorbitolo/miscele di sorbitani, 1,2 glicole propilenico, macrogol 200-600 e relative miscele.

Le percentuali sono espresse in peso sul totale in peso della shell.

Il fill della capsula contiene preferibilmente gelatina avente un grado Bloom tra 60 e 150 in percentuale compreso fra 1 e 5%, gelatina idrolizzata da 10 a 30%, glicerolo all'85% da 10 a 30%, pectina da 1 a 5%, gellan gum fino al 5%, acqua da 20 al 60% e alcool da 0,1% a 10%. Le percentuali sono espresse in peso sul totale in peso del fill. La percentuale di principio attivo dipenderà ovviamente dal dosaggio unitario prescelto.

L'invenzione permette di ottenere un rilascio del principio attivo indipendente dal pH, il rilascio può essere modulato aumentando o diminuendo la quantità di pectina e il suo grado di esterificazione e modificando la quantità di gellan gum in presenza di gelatina idrolizzata. Il rilascio può essere ulteriormente prolungato aggiungendo calcio cloruro nella shell. Come risulterà evidente dagli esempi riportati di seguito, il rilascio più graduale nel tempo

viene ottenuto utilizzando pectina e gellan gum in percentuali prossime ai valori più elevati degli intervalli sopra indicati.

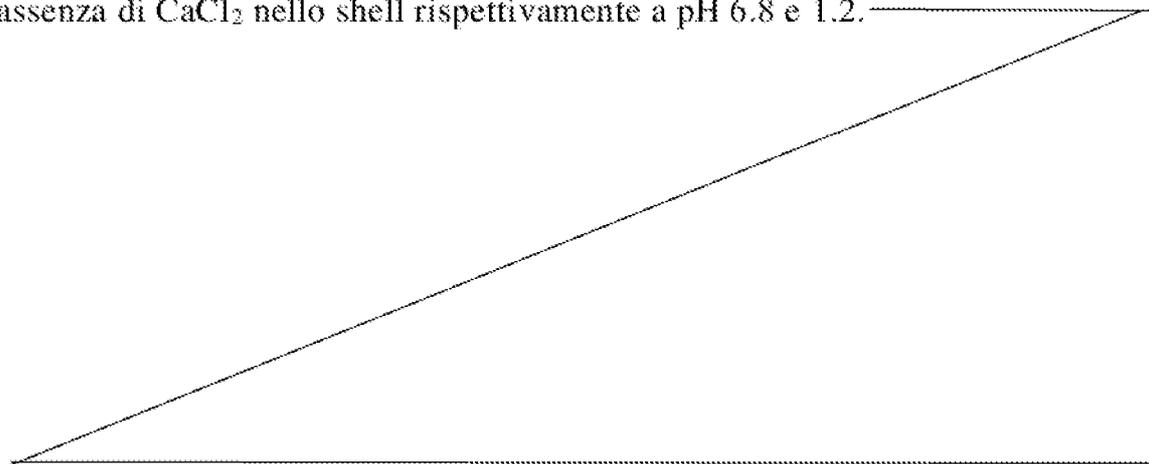
L'invenzione è illustrata in maggior dettaglio nei seguenti esempi.

**Esempio 1: effetto CaCl<sub>2</sub> nello shell**

	senza CaCl <sub>2</sub>	con CaCl <sub>2</sub>
<b>Eccipienti fill</b>	<b>mg/cps</b>	<b>mg/cps</b>
Liotironina sodica T3	0,025	0,025
Gelatina idrolizzata	17,5	17,5
Gelatina 80 bloom pigskin	2,5	2,5
Glicerolo 85 %	15	15
Etanolo 96%	2,5	2,5
Pectina CU 401-USP	3,482	3,482
Gellan gum	0,0893	0,0893
Acqua purificata	58,9037	58,9037
<b>Totale Fill</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>eccipienti shell</b>	<b>mg/cps</b>	<b>mg/cps</b>
Gelatina 150 bloom	97,5	97,5
Glicerolo Anidro	57,5	57,5
Calcio Cloruro	-	5
Acqua purificata	95	90
<b>Totale shell umida</b>	<b>250</b>	<b>250</b>
<b>Totale capsula secca</b>	<b>255</b>	<b>260</b>

Nella figura 1 è riportato il confronto tra la formulazione dell'esempio 1 e l'esempio 1 del brevetto EP1315479.

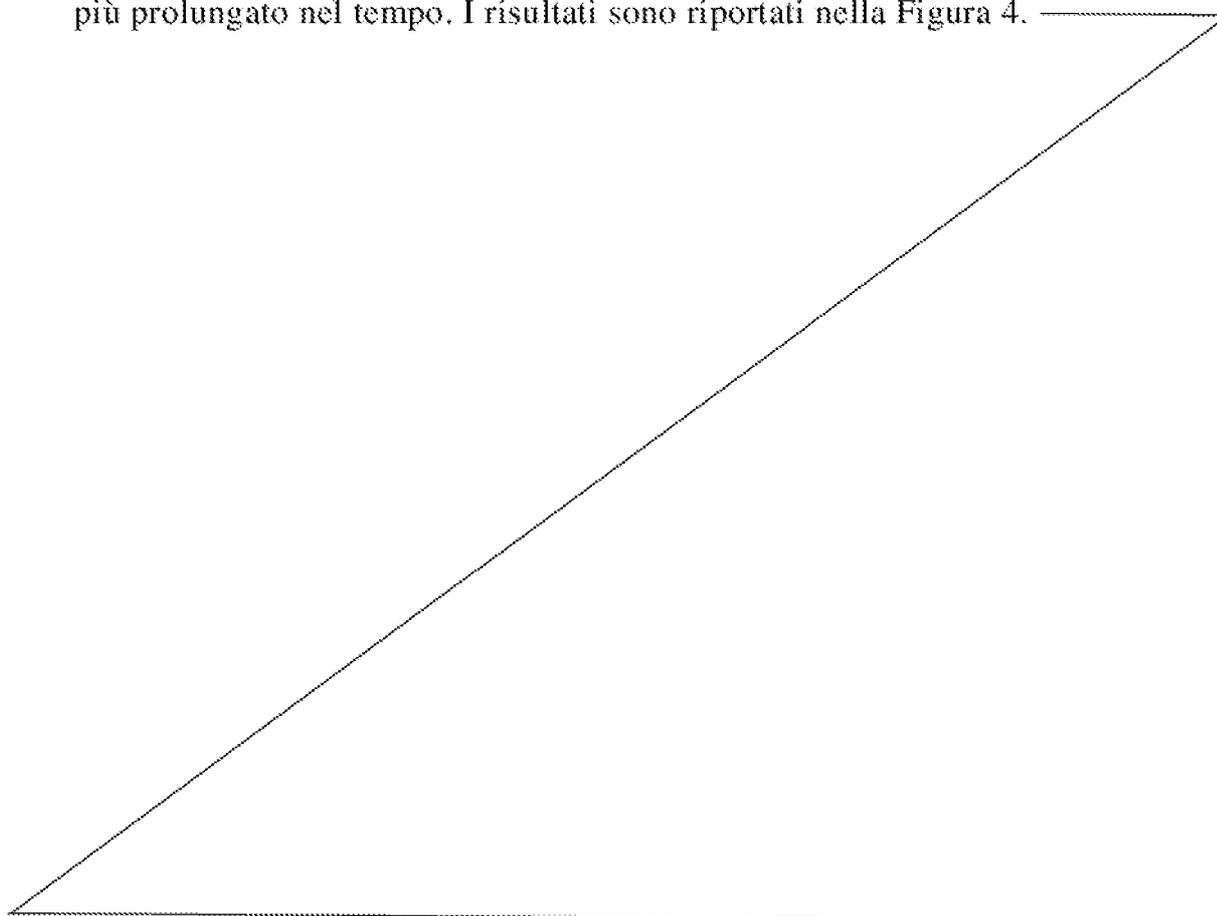
Nelle Figure 2 e 3 sono riportati i profili di rilascio in presenza o in assenza di CaCl<sub>2</sub> nello shell rispettivamente a pH 6.8 e 1.2.



**Esempio 2: effetto di pectina e gellan gum sul rilascio**

<b>1. Fill</b>	<b>es.2 form 1 mg/cps</b>	<b>es.2 form 2 mg/cps</b>	<b>es.2 form 3 mg/cps</b>
Liotironina sodica	0,025	0,025	0,025
Gelatina idrolizzata	17,500	23,335	28,000
Gelatina 80 bloom	2,500	3,334	4,000
Glycerol 85%	15,000	20,001	24,000
Etanolo 96%	2,500	3,334	4,000
Pectina CU 401-USP	3,482	2,321	1,393
Gellan gum	0,089	0,060	0,036
Acqua purificata	58,904	47,592	38,546
<b>Shell</b>			
Gelatina 150 bloom	97,50	97,50	97,50
Glicerolo anidro	57,50	57,50	57,50
Calcio cloruro diidrato	5,00	5,00	5,00
Acqua purificata	90,00	90,00	90,00

Dal paragone delle proprietà di rilascio, risulta evidente che la formulazione a più alto contenuto di pectina e di gellan gum presenta un rilascio più prolungato nel tempo. I risultati sono riportati nella Figura 4.



## **RIVENDICAZIONI**

1. Capsule di gelatina molle comprendenti una shell di gelatina, un plasticizzante, acqua ed eventualmente un sale di calcio e un fill contenente un farmaco disperso o solubilizzato comprendente gelatina con potere gelificante, gelatina idrolizzata glicerolo, acqua, pectina e gellan gum.
2. Una capsula secondo la rivendicazione 1 nella quale l'attivo può essere anche disperso o solubilizzato con l'aiuto di etanolo o altri solventi idrofili o lipofili, e/o complessato con ciclodestrina.
3. Una capsula secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui la shell contiene cloruro di calcio.
4. Una capsula secondo una o più delle rivendicazioni da 1 a 3 in cui la gelatina nel fill idrofilo ha Bloom compresi fra 60 e 150.
5. Una capsula secondo una o più delle rivendicazioni da 1 a 4 in cui i principi attivi sono scelti fra antiinfiammatori non steroidei, ormoni tiroidei, statine, broncodilatatori, anti-istaminici, steroidi e loro derivati, analgesici narcotici, antibatterici/antivirali, vitamine, olii di varia natura, glicosamminoglicani, antimicotici, inibitori di pompa protonica, ormoni della fertilità, corticosteroidi, farmaci per la disfunzione erettile, anticoagulanti.
6. Una capsula secondo una o più delle rivendicazioni da 1 a 5 in cui la shell contiene dal 20 al 45% di gelatina avente un grado Bloom compreso fra 110 e 300, plasticizzante dal 15 al 30%, acqua da 30 al 40% ed eventualmente un sale di calcio, le percentuali essendo in peso rispetto al totale della shell.
7. Una capsula secondo la rivendicazione 6 in cui il sale di calcio è cloruro di calcio.
8. Una capsula secondo la rivendicazione 7 in cui il cloruro di calcio è

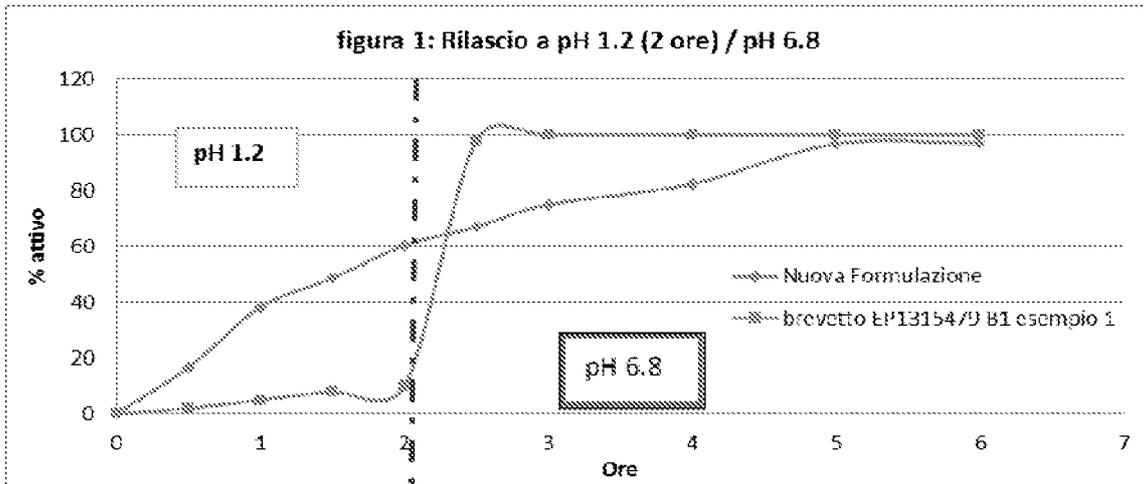
presente in percentuali in peso da 0,5 al 5% sul totale della shell.

9. Una capsula secondo una o più delle rivendicazioni da 1 a 8 in cui il plasticizzante è selezionato tra glicerolo, sorbitolo, sorbitolo/miscele di sorbitani, 1,2 glicole propilenico, macrogol 200-600 e loro miscele.

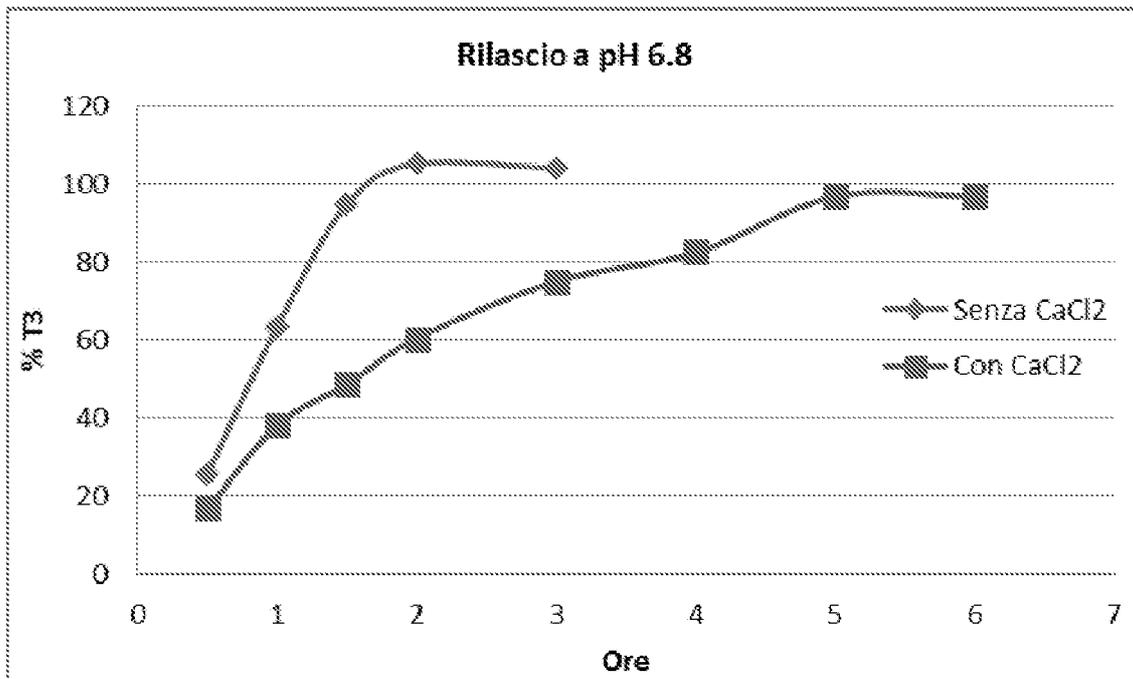
10. Una capsula secondo la rivendicazione 9 in cui il plasticizzante è glicerolo anidro.

11. Una capsula secondo una o più delle rivendicazioni da 1 a 10 in cui il fill contiene gelatina avente un grado Bloom tra 60 e 150 in percentuali comprese fra 1 e 5%, gelatina idrolizzata da 10 e 30%, glicerolo all'85% da 10 a 30%, pectina da 1 a 5%, gellan gum fino al 5% e acqua da 20 al 60%, le percentuali essendo in peso rispetto al totale del fill.

Milano, 9 dicembre 2015



**Figura 1**



**Figura 2**

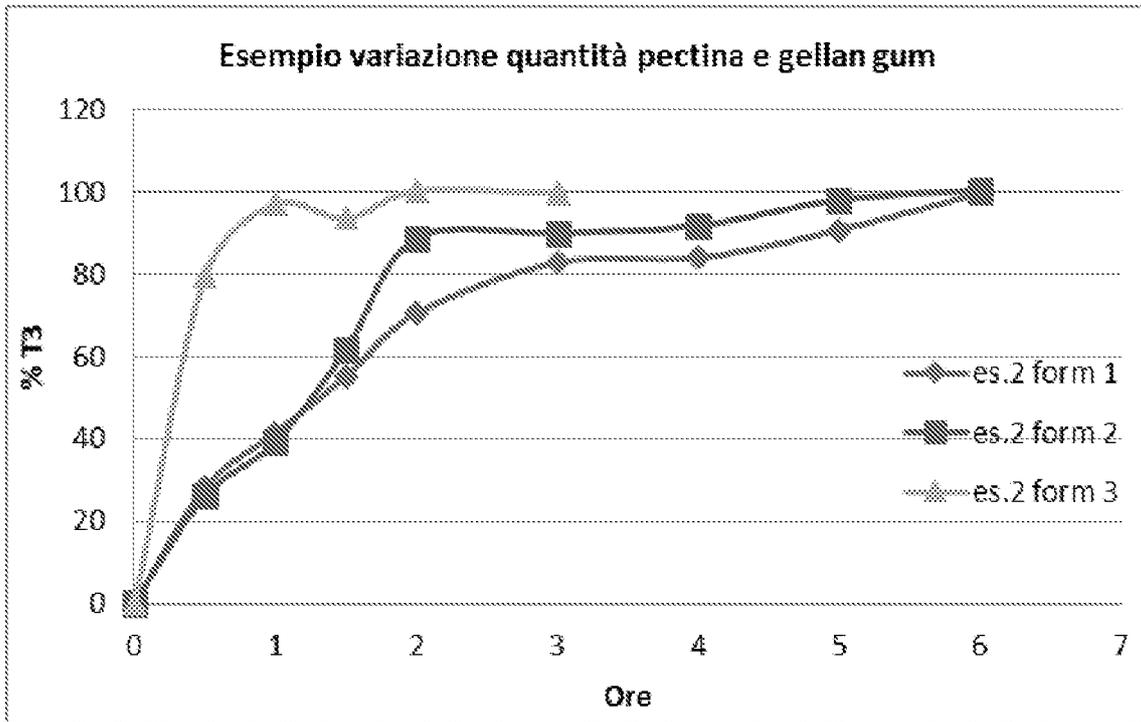


Figura 3

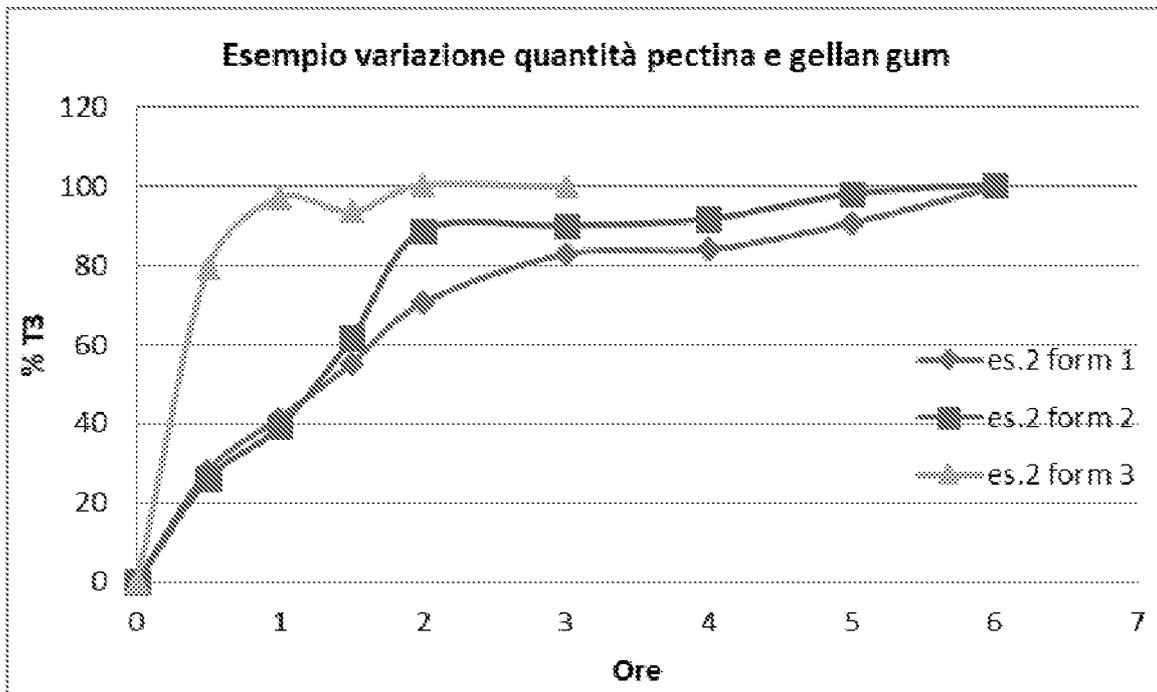


Figura 4