



CH 689 249 A5



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
ISTITUTO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

⑪ **CH 689 249 A5**

⑤① Int. Cl.⁶: **A 61 K 009/68**
A 23 G 003/30

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**

⑳ Numero della domanda: 03912/94

㉒ Data di deposito: 23.12.1994

㉓ Priorità: 26.07.1994 IT AMI94001586

㉔ Brevetto rilasciato il: 15.01.1999

㉕ Fascicolo del brevetto pubblicato il: 15.01.1999

㉗ Titolare/Titolari:
APR Applied Pharma Research S.A., Via Giulia 43,
6855 Stabio (CH)

㉘ Inventore/Inventori:
Reiner, Alberto, Como (IT)
Senecei, Alessandro, Segrate (Milano) (IT)

㉙ Mandatario:
Schaad, Balass & Partner AG, Dufourstrasse 101,
Postfach, 8034 Zürich (CH)

⑤④ **Composizioni farmaceutiche a base di gomma da masticare e procedimento per la loro preparazione.**

⑤⑦ Si preparano compresse a base di gomma da masticare nelle quali almeno un principio attivo viene aggiunto in forma di particelle eventualmente almeno in parte microincapsulate o rivestite in modo da assicurare una forma ritardata di rilascio, e le compresse vengono verniciate con una vernice di protezione a base di derivato della cellulosa e/o polietilenglicole, in solvente acquoso od alcolico.



CH 689 249 A5

Descrizione

Oggetto della presente invenzione è la preparazione di gomme da masticare che veicolano principi attivi. Tali principi attivi possono essere utilizzati da soli o in associazione nella loro normale forma fisica, oppure in forma di microsfele ricoperte.

Pertanto in una gomma si rendono possibili svariate combinazioni tra principio attivo nella sua forma fisica e diversi rapporti dello stesso principio attivo ridotto a microsfele ricoperte.

Oggetto della presente invenzione è più specificamente l'utilizzo di un particolare sistema di laccatura, che consente di migliorare la veicolazione del farmaco.

Si deve tenere presente che un punto essenziale per la veicolazione di principi attivi è che gli stessi siano palatabili nel gusto, in quanto vengono rilasciati durante la masticazione progressiva della gomma.

Per farmaci amari o poco gustosi e comunque aventi una cinetica di rilascio molto veloce si è perciò fatto ricorso anche a prove di rivestimento degli stessi utilizzando la tecnica della microincapsulazione: proprio in funzione dei particolari risultati cinetici che si desiderano ottenere, talvolta la tecnica della microincapsulazione è stata utilizzata non su tutto il principio attivo esaminato, ma solo su una parte dello stesso al fine di mantenere una quota parte ad azione immediata e la restante parte ad azione rallentata.

Tale tecnologia è valida, come esempio non limitativo, per farmaci come il dimedrinato, la cui azione antinausea richiede generalmente di essere esplicata rapidamente per una quota parte e poi di proseguire il più a lungo possibile nel circolo ematico. Medesimo risultato va ricercato in farmaci analgesici, antifebbrili, sedativi della tosse, antistaminici, ecc.

Talvolta tale ricorso permette inoltre di eliminare tutti gli effetti collaterali della palatabilità di alcuni principi attivi, per utilizzo di tale tecnologia consegue contemporaneamente due scopi ben distinti.

Le preparazioni in gomma da masticare incontrano l'accettazione soprattutto dei bambini, che possono con un gusto gradevole ingerire farmaci utilizzando una forma di ingestione più congeniale e più vicina ad un normale dolce.

Inoltre per principi attivi facilmente ossidabili, degradabili e igroscopici si fa ricorso a particolari ricoperture, che li stabilizzano durante le fasi di lavorazione a cui vengono sottoposti, con una maggiore garanzia della loro conservazione nel tempo.

La presente invenzione consegue gli scopi che si prefigge facendo ricorso a due distinti punti, ossia utilizzo di principi attivi come tali o in polveri microincapsulate o ricoperte in miscela tra loro in vari rapporti e laccatura della forma farmaceutica finita.

Si descrive qui di seguito la tecnologia utilizzata in senso lato per la preparazione delle gomme indicate a scopo illustrativo e non limitativo.

Fase 1

La gomma del commercio si presenta in particel-

le (pellets) che, per poter essere facilmente lavorabili e quindi miscelabili con altri componenti, vengono surgelate in apposita cella alla temperatura compresa tra -20° e -25° .

Tale lavorazione permette alla gomma di poter essere lavorata senza problemi alla pari di un qualsiasi prodotto chimico grezzo presentato in polvere non omogenea.

Infatti la gomma congelata viene facilmente macinata con un mulino tipo Danioni fino ad ottenere un granulato abbastanza omogeneo generalmente con una grandezza di granuli compresi tra 190 e 60 mesh.

Il granulato così ottenuto può:

1) Essere facilmente miscelato in apposito miscelatore a coclea o pala rotante a 4 vie con le basi usate come dolcificanti nelle proporzioni di 1/3 di gomma e 2/3 di base dolce fino a 4/5 di gomma e 1/5 di base dolce.

La base dolce è ottenuta sia con zuccheri come destrosio, glucosio, saccarosio, zucchero invertito, fruttosio, mannosio, maltosio, sia con polialcoli usati come dolcificanti come sorbitolo, maltitolo, xilitolo, mannitolo, sia con dolcificanti sintetici come saccarina, acesulfame, aspartame, nonché con miscele in varie proporzioni di tutti i sopracitati dolcificanti al fine di ottenere un prodotto finito palatabile e con un gusto sopportabile.

2) Dopo che è stato miscelato con i componenti dolcificanti, essere granulato ad umido ed essiccato su letto fluido.

Fase 2

Alla miscela ottenuta al punto 1) oppure al granulato ottenuto al punto 2) viene aggiunto un lubrificante, come lo stearato di Na, di Mg/Ca, in una proporzione compresa generalmente tra lo 0,2% e il 2%, oppure acido stearico o grassi vegetali idrogenati o altri lubrificanti consentiti dalle legislazioni farmaceutiche (quali olio di palma o olio di ricino idrogenato). Talvolta per alcune preparazioni è opportuno anche fare ricorso ad aggiunte come cellulosa microgranulare in misura compresa dallo 0,1 al 2% e silice precipitata compresa tra lo 0,05 e 1,1%.

La miscela come sopra ottenuta può passare alla fase della aromatizzazione utilizzando aromi di tipo sia liquido che in polvere.

Si passa quindi, dopo aggiunta del o dei principi attivi tali e quali, o totalmente ricoperti oppure parzialmente come sono alla fase di comprimatura di tutta la miscela con comprimitrice rotativa munita di adatti punzoni che devono essere lucidati cromati oppure teflonati.

Le compresse così ottenute sono pronte per passare alla filmatura come se si trattasse di normali compresse contenenti principi attivi. Si pongono le gomme in bassina riscaldata con una insufflazione di aria calda con impianto di spruzzatura e con aspirazione forzata.

Le gomme vengono così verniciate a spruzzo utilizzando vernici solitamente preparate con miscela appropriata a base di idrossipropilmetilcellulosa, po-

lietilenglicole 6000, polietilenglicole 400, pigmenti, il tutto disperso in acqua demineralizzata oppure in solventi ottenuti da miscele alcool/acqua o acetone/alcool/acqua. Con vernici così costituite si procede alla verniciatura delle gomme riposte in bassina ad una temperatura di lavorazione che può variare tra 30° e 40°C.

In alternativa, per la copertura delle gomme, possono venir usate vernici alcooliche di gomma lacca, oppure acquose-alcooliche od acetoniche di altri derivati della cellulosa quali idrossipropilcellulosa, metilcellulosa, etilcellulosa, acetofalato di cellulosa, carbosimetilcellulosa, idrossietilcellulosa, metil-idrossietilcellulosa, metilidrossipropilcellulosa ftalato.

Le gomme a sagoma di compresse vengono così lucidate con cera carnauba e confezionate in appropriati «blister».

Con la tecnologia sopra riportata vengono ottenuti prodotti finiti di farmaci palatabili, come vitamine e antistaminici, antiinfiammatori, prodotti odontologici, prodotti per la cura delle prime vie respiratorie ecc.

Le prove di stabilità per i farmaci utilizzati si sono dimostrate molto valide sia sotto l'aspetto della protezione rispetto ad agenti fisici come ossigeno e umidità, sia come resistenza all'azione del calore e della luce.

Per alcuni particolari farmaci sono state ottenute delle curve cinetiche ottimali proprio facendo ricorso alla tecnologia e all'uso di una parte di prodotto normale unito a una parte di prodotto microincapsulato. Si riportano alcuni esempi di composizioni di gomme a semplice titolo esemplificativo:

1. Vitamina C

gomma da g. 1,5 contenente mg 250 di Vitamina C

Gomma base	g. 0,800
Sorbitolo	g. 0,400
Vitamina C ricoperta al 98%	g. 0,250
Aspartame	g. 0,010
Aromi	g. 0,015
Magnesio stearato	g. 0,015
Idrossipropilmetilcellulosa	g. 0,008
Pigmenti	g. 0,002
Acqua distillata	g. 0,090

2. Triclosan

gomma da g. 1,4 contenente mg 0,010 di triclosan

5	Gomma base	g. 0,850
	Sorbitolo	g. 0,410
	Triclosan	g. 0,00001
	Aspartame	g. 0,09999
10	Aromi	g. 0,015
	Magnesio stearato	g. 0,015
	Idrossipropilmetilcellulosa	g. 0,008
15	Pigmenti	g. 0,002
	Acqua distillata	g. 0,090

3. Cetilpiridinino

gomma da g. 1,5 contenente mg 1 di cetilpiridinino

20	Gomma base	g. 0,950
	Sorbitolo	g. 0,500
25	Cetilpiridinino	g. 0,001
	Aspartame	g. 0,010
	Aromi	g. 0,014
30	Magnesio stearato	g. 0,015
	Idrossipropilmetilcellulosa	g. 0,008
	Pigmenti	g. 0,002
35	Acqua distillata	g. 0,090

4. Dimenidrinato

gomma da g. 1,5 contenente mg 25 di dimenidrinato

40	Gomma base	g. 0,950
	Sorbitolo	g. 0,475
	Dimenidrinato microsfere al 50%	g. 0,036
45	Dimenidrinato normale	g. 0,007
	Aspartame	g. 0,010
	Aromi	g. 0,015
	Magnesio stearato	g. 0,015
50	Idrossipropilmetilcellulosa	g. 0,008
	Pigmenti	g. 0,002
	Acqua distillata	g. 0,090

55

60

65

5. Camomilla

gomma da g. 1,5 contenente mg 250 di estratto di camomilla

Gomma base	g. 0,800
Sorbitolo	g. 0,415
Camomilla estratto	g. 0,250
Aspartame	g. 0,010
Magnesio stearato	g. 0,015
Idrossipropilmetilcellulosa	g. 0,008
Pigmenti	g. 0,002
Acqua distillata	g. 0,090

6. Aspirina

gomma da g. 1,5 contenente mg 300 di aspirina

Gomma base	g. 0,750
Sorbitolo	g. 0,400
Aspirina	g. 0,300
Aspartame	g. 0,010
Aromi	g. 0,015
Magnesio stearato	g. 0,015
Idrossipropilmetilcellulosa	g. 0,008
Pigmenti	g. 0,002
Acqua distillata	g. 0,090

7. B-Carotene + Vitamina E

gomma da g. 1,5 contenente mg 25 di vitamina E e mg 50 di B-Carotene

Gomma base	g. 0,850
Sorbitolo	g. 0,500
Vitamina E ricoperta al 50%	g. 0,050
B-Carotene	g. 0,050
Aspartame	g. 0,010
Aromi	g. 0,015
Magnesio stearato	g. 0,015
Idrossipropilmetilcellulosa	g. 0,008
Pigmenti	g. 0,002
Acqua distillata	g. 0,090

Tutti questi esempi debbono essere considerati solo a titolo esemplificativo e non limitativo in quanto la tecnologia descritta può essere applicata indistintamente a tutti i principi attivi farmaceutici, con buoni risultati di assorbimento. Infatti con la tecnologia della presente invenzione è possibile modulare nel modo migliore e più conveniente il principio attivo facendo ricorso al metodo di ricopertura con quanto la tecnica farmaceutica at-

tuale mette a disposizione per la microincapsulazione.

Il fatto poi di poter regolare il rapporto di miscela tra il principio attivo a pronto rilascio con principio attivo a lento rilascio unito al particolare sistema di laccatura, soddisfa e concilia contemporaneamente più esigenze e cioè il gusto e la palatabilità, la compliance del paziente e il migliore assorbimento plasmatico ematico del farmaco.

Rivendicazioni

1. Composizione farmaceutica in forma di compresse comprendenti una base di gomma da masticare, altri eventuali eccipienti ed additivi, ed almeno un principio attivo in forma di particelle, dette particelle essendo eventualmente almeno in parte microincapsulate od altrimenti rivestite per un rilascio ritardato del principio attivo, caratterizzata dal fatto che ciascuna compressa è ricoperta mediante verniciatura con uno strato di vernice farmaceuticamente compatibile a base di un componente filmogeno scelto tra derivati della cellulosa e polietilenglicoli in un solvente scelto tra acqua, alcoli ed acetone, da soli od in miscela.

2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detti derivati della cellulosa sono scelti tra idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilcellulosa, metilcellulosa, etilcellulosa, acetofalato di cellulosa, carbossimetilcellulosa, idrossietilcellulosa, metilidrossietilcellulosaeftalato di metilidrossipropilcellulosa.

3. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detto polietilenglicole è scelto tra polietilenglicole 6000 e polietilenglicole 400.

4. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detta vernice è addizionata di componenti addizionali usuali, in particolare pigmenti o coloranti.

5. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che dette particelle di detto almeno un principio attivo sono in parte microincapsulate ed in parte in forma libera, secondo un rapporto prestabilito in relazione alle modalità di cessione iniziale e di mantenimento dei livelli ematici.

6. Procedimento per la preparazione delle composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 1 e di ciascuna di quelle 2-5, caratterizzato dalle operazioni di:

a) surgelazione della gomma da masticare in forma di particelle a temperatura compresa tra -20°C e -25°C e macinazione della gomma surgelata ad una granulometria compresa tra 60 e 190 mesh;

b) miscelazione del granulato risultante con almeno un dolcificante, naturale o sintetico, in rapporto di 0,3-0,8 parti di gomma per 0,6-0,2 parti di fase dolcificante;

c) addizione alla miscela risultante di un lubrificante e di un agente aromatizzante ed aggiunta almeno un principio attivo in forma di particelle, eventualmente microincapsulate o ricoperte per un rilascio ritardato;

- d) preparazione delle compresse mediante comprimatura e
e) rivestimento delle compresse risultanti mediante verniciatura.
7. Procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che detto dolcificante è scelto tra zuccheri, polialcoololi usati come dolcificanti, saccarina, acesulfame, aspartame e loro miscele. 5
8. Procedimento secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che detto zucchero è scelto tra destrosio, glucosio e saccarosio, zucchero invertito, fruttosio, mannosio e maltosio. 10
9. Procedimento secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che detti polialcoololi sono scelti tra sorbitolo, mannitolo, maltitolo e xilitolo. 15
10. Procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che la miscela di gomma e dolcificante viene granulata ad umido ed essiccata su letto fluido. 20
11. Procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che detta operazione (c) viene effettuata sul granulato ottenuto secondo la rivendicazione 10. 25
12. Procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che detto lubrificante è scelto tra stearati di metalli alcalini od alcalino terrosi, acido stearico, grassi vegetali idrogenati e tutti gli altri lubrificanti utilizzati nella preparazione di compresse ad uso farmaceutico ed è aggiunto in quantità compresa tra lo 0,2% ed il 2% in peso riferito al peso della composizione. 30
13. Procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che unitamente a detto lubrificante viene aggiunta anche cellulosa microgranulare c/o silice precipitata. 35
14. Procedimento secondo la rivendicazione 13, caratterizzato dal fatto che detta cellulosa microgranulare viene aggiunta in quantità compresa tra lo 0,1% ed il 2% in peso. 40
15. Procedimento secondo la rivendicazione 13, caratterizzato dal fatto che detta silice precipitata viene aggiunta in quantità compresa tra lo 0,05% e 1,1% in peso. 45
16. Procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che detto agente aromatizzante è in forma liquida o solida pulverolenta. 50
17. Procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che detta verniciatura viene fatta spruzzo in bassina riscaldata con insufflazione di aria calda. 55
- 60
- 65
- 5